

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS
INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



Trabajo Fin de Grado

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE
PRODUCTOS Y HOMOLOGACIÓN DE
MATERIAS PRIMAS EN UNA EMPRESA
COSMÉTICA**

**(Study of product stability and homologation
of raw materials in a cosmetic company)**

Para acceder al Título de

Graduado/a en Ingeniería Química

Autor: Gemma Ruiz-Calero Gutiérrez

TÍTULO	Estudio de estabilidad de productos y homologación de materias primas en una empresa cosmética		
AUTOR	Gemma Ruiz-Calero Gutiérrez		
DIRECTOR	Josefa Fernández Ferreras		
TITULACIÓN	<i>Ingeniería Química</i>	FECHA	03/07/2019

PLABRAS CLAVE

Cosmético, Estudio de estabilidad, Homologación, Emulsión, Formas cosméticas

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las empresas cosméticas fabrican productos destinados a su puesta en contacto con partes superficiales del cuerpo, principalmente para higiene, belleza, etc. en distintas formas cosméticas líquidas, semisólidas y sólidas. Este trabajo tiene su origen en las prácticas realizadas en una industria cosmética de Cantabria durante seis meses. Se plantea como objetivo llevar a cabo estudios de estabilidad de varios cosméticos que están en desarrollo, así como presentar estudios de homologación, que consisten en la fabricación a nivel de laboratorio de un producto (prototipo), sustituyendo una materia prima por otra y su posterior estudio de estabilidad.

RESULTADOS

Se presentan resultados de estabilidad acelerada (seis meses a 4°C y 40°C) y a largo plazo (48 meses a 25°C y 30°C), siguiendo la normativa ICH “International Conference on Harmonisation”, con los que se averigua entre otras cosas, la caducidad del producto.

Ambos estudios de estabilidad se han llevado a cabo con tres productos cosméticos: un gel anti-acné, un sérum anti-edad y una crema protectora solar, analizando parámetros físico-químicos y organolépticos, según una planificación a temperaturas, humedad relativa y tiempos que recoge la normativa.

En el primer producto citado, se ha completado el estudio de estabilidad acelerada, que da una percepción de lo que puede ocurrir con el producto en condiciones normales (cada mes de este tipo de estudio corresponde aproximadamente a seis meses en el estudio de estabilidad a largo plazo). Durante este tiempo, ha conseguido

mantener tanto los parámetros físico-químicos (pH, densidad y viscosidad) como la gran mayoría de sus propiedades organolépticas estables.

El segundo producto, comenzó su estudio de estabilidad hace dos años, por lo que en este trabajo se han tomado datos recogidos desde el tiempo cero para poder realizar una evaluación hasta el momento actual. Su evolución muestra valores de pH menores a los requeridos y sobre todo, cambios en la apariencia física a temperaturas mayores de 25°C.

El último producto citado, crema protectora solar, ha finalizado su estudio de estabilidad acelerada. Como en el primer caso, se ha obtenido una evolución conforme del producto tanto en los parámetros físico-químicos como en la mayoría de sus propiedades sensoriales.

Por último, en cuanto al estudio de homologación, se ha llevado a cabo la fabricación de una crema protectora solar con color y una crema hidratante con protector solar. En ambos casos se ha seguido un procedimiento similar al producto comercial intercambiando una silicona y uno de los principios activos respectivamente. Los resultados obtenidos han sido conformes en ambos casos durante el tiempo analizado.

CONCLUSIONES

Con los estudios llevados a cabo se comprueba que en el caso del gel anti-acné y la crema con protector solar podrían alcanzar una vida útil de tres años. En cambio, el sérum anti-edad, debido a sus cambios evidentes desfavorables, se debe realizar una reformulación con componentes que no produzcan elevado oscurecimiento.

Por último, en las homologaciones, ambas muestras han sido estables y similares al producto de referencia, aunque se debe seguir revisando su evolución para una correcta validación.

BIBLIOGRAFÍA

- Brea Hernando, I., Crespo Arcilla, M.L., & Rivas Recio, P. (2018). INTRODUCCIÓN A LA COSMÉTICA Y DERMOFARMACIA. *Curso de experto universitario en cosmética y dermofarmacia*.

TITLE	Study of product stability and homologation of raw materials in a cosmetic company		
AUTHOR	Gemma Ruiz-Calero Gutiérrez		
DIRECTOR	Josefa Fernández Ferreras		
TITULATION	<i>Chemical engineering</i>	DATE	03/07/2019

KEYWORDS

Cosmetic, stability study, homologation, emulsion, cosmetic forms.

SCOPE

Cosmetic companies manufacture products intended to be put in contact with superficial parts of the body, mainly for hygiene, beauty, etc. in different cosmetic forms such as liquid, semi-solid and solid. This assignment has its origin in the practices carried out in a cosmetic company in Cantabria for six months. The aim is to carry out stability studies of several cosmetics that are in development, as well as to present homologation studies, which consist of manufacturing a product at the laboratory level (prototype), replacement one raw material for another and its subsequent stability study.

RESULTS

The results of the accelerated stability (6 months at 4°C and 40°C) and long term (48 months at 25°C and 30°C) are presented, following the ICH rules “International Conference on Harmonization”, with which it is ascertained, among other things, the expiration of the product.

Both stability studies have been carried out with three cosmetic products: an anti-acne gel, an anti-aging serum and a sunscreen, analyzing physic-chemical and organoleptic parameters, according to a planning at temperatures, relative humidity and times that collects the regulations.

In the first mentioned product, the accelerated stability study has been completed, which gives a perception of what can happen with the product under normal conditions (each month of this type of study corresponds to approximately six months in the long stability study term). During this time, it has managed to maintain both the

physical-chemical parameters (pH, density and viscosity) and the vast majority of its stable organoleptic properties.

The second product, began its stability study two years ago, so in this work have been collected data from time zero to be able to perform an evaluation to date. Its evolution shows lower pH values than required and above all, changes in physical appearance at temperatures above 25°C.

The last mentioned product, sunscreen, has completed its study of accelerated stability. As in the first case, a conformal evolution of the product has been obtained both in the physical-chemical parameters and in most of its sensory properties.

Finally, regarding the homologation study, it has been carried out the manufacture of a sunscreen with colour and a moisturizer with sunscreen. In both cases a procedure similar to the commercial product has been followed by exchanging a silicone and one of the active principles, respectively. The results obtained have been conformable in both cases during the time analyzed.

CONCLUSIONS

With the studies carried out it is verified that in the case of the anti-acne gel and the sunscreen they could reach a useful life of three years. On the other hand, the anti-aging serum, due to its evident unfavourable changes, must be made reformulation with components that do not produce high obscuration.

Finally, in the homologations, both samples have been stable and similar to the reference product, although they should continue to review their evolution for a correct validation.

REFERENCES

- Brea Hernando, I., Crespo Arcilla, M.L., & Rivas Recio, P. (2018). INTRODUCCIÓN A LA COSMÉTICA Y DERMOFARMACIA. *Curso de experto universitario en cosmética y dermofarmacia*.

ÍNDICE

1.	Introducción.....	1
1.1	Definición de cosmético.....	2
1.2	Componentes de un producto cosmético.....	2
1.3	Etapas en el proceso de obtención de un producto cosmético.....	5
1.4	Formas cosméticas	5
1.5	Enfoque y objetivos.....	9
2.	Desarrollo.....	10
2.1	Estudio de estabilidad.....	10
2.1.1	Fundamento y legislación	10
2.1.2	Equipos y metodología	14
2.1.3	Productos a estudiar.....	20
2.2	Homologación de materias primas.....	24
2.2.1	Fundamento	24
2.2.2	Equipos y metodología	24
2.2.3	Productos a estudiar.....	26
3.	Resultados.....	27
3.1	Resultados del estudio de estabilidad.....	27
3.1.1	Producto 1: gel anti-acné	27
3.1.2	Producto 2: sérum anti-edad.....	33
3.1.3	Producto 3: crema protectora solar.....	40
3.2	Resultados de homologación de materias primas.....	46
3.2.1	Preparación del prototipo.....	46
3.2.2	Producto 1: Crema protectora solar con color.....	47
3.2.3	Producto 2: Crema hidratante con protector solar.....	48
4.	Conclusiones.....	49
5.	Bibliografía	51
6.	Anexos	54
6.1	Anexo I.....	54
6.2	Anexo II.....	55

Lista de figuras

<i>Figura 1. Evolución de las ventas de perfumería + cosmética desde 2015.</i>	<i>1</i>
<i>Figura 2. Fases de una emulsión.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 3. Distintos tipos de emulsiones.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 4. Emulsión múltiple</i>	<i>8</i>
<i>Figura 5. (a) Emulsión (b) Microemulsión.....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 6. Comportamiento de (a) líquidos newtonianos (b) líquidos no-newtonianos. .</i>	<i>15</i>
<i>Figura 7. Viscosímetro "Brookfield Dial"</i>	<i>15</i>
<i>Figura 8. Densímetro "Mettler Toledo Densito 30PX"</i>	<i>16</i>
<i>Figura 9. pH-metro "Basic 20"</i>	<i>17</i>
<i>Figura 10. Microscopio "Kern OBL 127".....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 11. Centrífuga "Eppendorf 5702"</i>	<i>19</i>
<i>Figura 12. Rotor angular.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 13. Botella airless 50ml.....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 14. Botella airless 50ml.....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 15. Botella scala 50ml.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 16. Comparación de los sistemas filtrantes (a) tiempo 0 (b) seis meses.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 17. Agitador mecánico "Heidolph"</i>	<i>24</i>
<i>Figura 18. Homogeneizador "Silverson"</i>	<i>25</i>
<i>Figura 19. Etapas del proceso de homogeneización del "Silverson"</i>	<i>26</i>
<i>Figura 20. Tubo cánula 50ml</i>	<i>26</i>
<i>Figura 21. Tubo 40ml</i>	<i>27</i>
<i>Figura 22. Gel anti-acné a 4°C y 40°C al mes del estudio de estabilidad.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 23. (a) Borde cerrado, fondo homogéneo 25°C. (b) Obtención de cristales 4°C..</i>	<i>29</i>
<i>Figura 24. Gel anti-acné 4, 25, 30 y 40°C a los 3 meses del estudio estabilidad.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 25. Gel anti-acné 4, 25(RT), 30 y 40°C a los 6 meses del estudio de estabilidad</i>	<i>30</i>
<i>Figura 26. Sérum anti-edad a 4 y 40°C al mes del estudio de estabilidad</i>	<i>34</i>
<i>Figura 27. Sérum anti-edad a 4, 25, 30 y 40°C a los tres meses del estudio estabilidad</i>	<i>35</i>
<i>Figura 28. (a) Borde abierto (b) Fondo homogéneo a 25°C a los tres meses del estudio de estabilidad.....</i>	<i>35</i>

<i>Figura 29. Separación de fases a los tres meses del estudio de estabilidad</i>	<i>36</i>
<i>Figura 30. Sérum anti-edad a 4, 25, 30 y 40°C a los seis meses del estudio de estabilidad.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 31. (a) Borde abierto (b) Fondo homogéneo a 30°C.</i>	<i>37</i>
<i>Figura 32. Sérum anti-edad a 25, 30°C a los dos años del estudio de estabilidad.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 33. Separación de fases a los dos años del estudio de estabilidad</i>	<i>37</i>
<i>Figura 34. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de un mes.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 35. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de tres meses.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 36. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de seis meses.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 37. Comparativa del producto en mercado y prototipo</i>	<i>48</i>
<i>Figura 38. Comparativa del producto en mercado y prototipo</i>	<i>48</i>

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Condiciones de almacenamiento.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 2. Datos óptimos del gel anti-acné.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 3. Datos recogidos a tiempo 0 del gel anti-acné</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 4. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada del gel anti-acné.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 5. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo del gel anti-acné.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 6. Datos óptimos del sérum anti-edad.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 7. Datos recogidos a tiempo 0 del sérum anti-edad.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 8. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada del sérum anti-edad....</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 9. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo del sérum anti-edad</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 10. Datos óptimos de la crema protectora solar</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 11. Datos recogidos a tiempo 0 de la crema protectora solar</i>	<i>43</i>
<i>Tabla 12. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada de la crema protectora solar</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 13. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo de la crema protectora solar</i>	<i>45</i>

1. Introducción

La necesidad de conseguir ciertos estereotipos relacionados con la apariencia física, ha causado un crecimiento exponencial en la industria cosmética, llevando a las empresas a conseguir unos beneficios que en el año 2018 han sido de aproximadamente 7 millones de euros. Estos datos convierten a España en el quinto mercado europeo que más productos de este sector consume, siendo el consumo per cápita de 150€/año, 13€/año más que la media europea en el año 2018 [1].

En la **Figura 1**, se observa la evolución de las ventas en este sector desde el 2015. En el último año se ha alcanzado una subida del 2%, consiguiendo un aumento por cuarto año consecutivo.

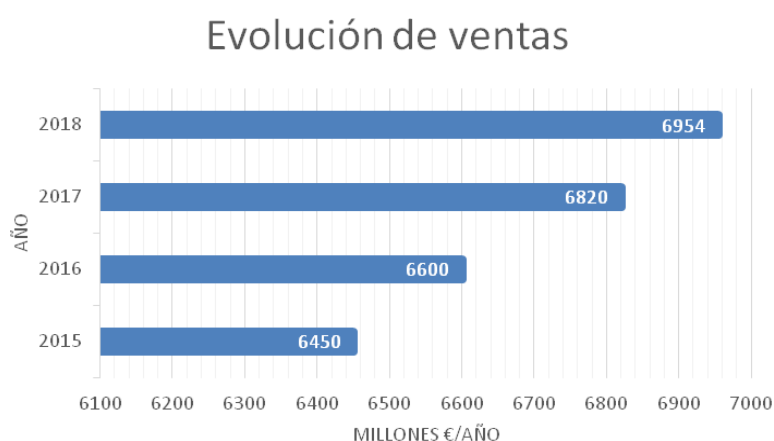


Figura 1. Evolución de las ventas de perfumería + cosmética desde 2015 [1].

Los datos indican que la sociedad se preocupa cada vez más por su imagen, aunque no todos los sectores de esta industria han crecido a la misma velocidad. Por ejemplo, se puede comprobar que los productos para el cuidado de la piel son los más utilizados con un 28%, seguido de los cosméticos de cuidado personal con un 24%. En los últimos puestos se encuentra la cosmética de color con un 8% y con un 20% los perfumes al igual que los artículos destinados al cuidado del cabello. Todos estos productos suman una cantidad de 6.954 millones de euros y un total de 1280 unidades consumidas en éste último año, lo cual evidencia su importancia en la economía española además de su importancia en las exportaciones, donde España es el quinto exportador de la Unión Europea.

Este tipo de industria proporciona numerosos beneficios en varios tipos de mercados ya que se pueden vender tanto en farmacias como en supermercados, en salones de estética, etc.

Tras poner de manifiesto la importancia económica de este sector industrial, se realizará una breve introducción aclaratoria de algunos conceptos básicos dentro de la industria cosmética

1.1 Definición de cosmético

Una definición precisa de cosmético se encuentra en el Real Decreto RD 1599/1997 de 17 de octubre [2] que diferencia qué es un cosmético a nivel legal, industrial y sanitario. Lo define como: “Toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo y principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.”

Por lo tanto, se entiende con esta definición que un cosmético solamente puede actuar sobre la piel, quedando exentas sustancias preparadas para ser tomadas de manera oral, inyectadas o implantadas para prevenir o tratar enfermedades.

La cosmética se define como “una disciplina de las ciencias de la salud que tiene como objetivo la preparación de productos cosméticos, que han sido diseñados para beneficiar y aumentar el bienestar del consumidor, teniendo como finalidad mejorar la imagen y estética de aquel que los utiliza.” [3].

1.2 Componentes de un producto cosmético

A pesar de la infinidad de cosméticos diferentes que existen en el mercado, con variedad de sustancias químicas en su composición y con diferentes funciones cada uno de ellos, los componentes que constituyen estos productos cosméticos se pueden englobar en tres grandes categorías [4]:

- Principio activo

Los principios activos son el conjunto de componentes responsables de la función principal del cosmético. Es decir, llevan a cabo la función para la que ha sido diseñado y fabricado el cosmético.

La definición exacta sobre un principio activo que recoge la legislación para los medicamentos, se encuentra en el Real Decreto Legislativo 1/2015 del 24 de Julio [5] en la que lo explica como: “Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.”

En el caso de la industria cosmética, la acepción es similar, pero teniendo en cuenta la definición que ya se ha indicado de producto cosmético.

Por ejemplo, si tenemos un maquillaje, los colorantes encargados de dar color a la piel sobre la que se aplica son el principio activo. Si tenemos un champú o cualquier otro cosmético de higiene, los detergentes encargados de eliminar la suciedad de la piel son los principios activos.

Dado que un producto puede tener varias funciones a la vez, es posible, que entre sus componentes haya más de un principio activo diferente. Por ejemplo, en el caso de un champú con acondicionador contendrá los detergentes para eliminar la suciedad y acondicionadores o emolientes para dar suavidad al cabello.

Por último, puede ocurrir también que en un producto cosmético su principio activo sea el excipiente o aditivo de otro cosmético. Por ejemplo, en el caso del maquillaje, el color es un principio activo, pero en otros productos como el jabón de manos, el colorante únicamente es un aditivo que lo hace más atractivo para el consumidor.

- Excipiente o vehículo

El excipiente es la sustancia o grupo de sustancias que actúan como disolvente o soporte del resto de las sustancias del cosmético.

Para medicamentos, según el Real Decreto Legislativo 1/2015 del 24 de Julio [5], se define como: “Todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento.”

En el caso de la industria cosmética, dado que todos los componentes del cosmético deben estar disueltos en el excipiente, éste, debe ser la sustancia mayoritaria del cosmético, siendo el más utilizado el agua debido a sus características físicas, su precio y a su fácil manejo. Con este tipo de vehículo lo que se consiguen son productos cosméticos libres de grasas. Por ejemplo, serían útiles para pieles con tendencia al acné.

Sin embargo, en muchas ocasiones se requieren productos más hidratantes o grasos para pieles más secas, en estos casos los excipientes mayoritarios serán grasos como las grasas o los aceites.

En gran parte de los casos, el excipiente no forma disoluciones, y se necesita otro grupo de compuestos llamados “tensioactivos”, que tienen como función producir emulsiones o dispersiones. Todas ellas se tratarán más adelante al hablar de las formas cosméticas líquidas más habituales en los cosméticos.

- Aditivos y correctores

Los aditivos y correctores son sustancias utilizadas para hacer el producto más atractivo, dándole color, un mejor olor o protegiendo de agentes externos ya sean químicos o biológicos.

Existen gran cantidad de grupos de estos compuestos según su función, por ejemplo: espesantes (para aumentar la viscosidad), suavizantes y emolientes (facilitan el reblandecimiento), espumantes (facilita la generación de espuma), humectantes (cuya función principal es absorber o retener la humedad), conservantes (detiene o minimiza el deterioro causado por agentes externos), antioxidantes (elimina radicales libres), colorantes (dotan de color de manera estable a los productos), perfumes (para proporcionar un agradable y duradero aroma), etc.

1.3 Etapas en el proceso de obtención de un producto cosmético

Se denomina desarrollo galénico a la etapa de investigación y desarrollo que tiene como objetivo conocer las características de los diferentes tipos de sustancias (principio activo, excipiente y aditivos) así como su combinación, para obtener como resultado el producto con las especificaciones requeridas.

Siguiendo el proceso industrial de un producto cosmético, después de esta etapa de desarrollo galénico, se encuentran la fabricación y el control de calidad, el cual conlleva a un control físico, químico y microbiológico, así como su eficacia y seguridad.

Sólo cuando un producto es seguro y ha superado todos los controles establecidos, podrá llegar a los consumidores finales.

1.4 Formas cosméticas

La forma cosmética o forma de dosificación, es la forma en que hay que dar el principio activo de manera que tenga las cantidades adecuadas, se mantenga inalterado durante su conservación en las condiciones especificadas, y produzca una respuesta satisfactoria.

La forma cosmética es el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al cosmético características adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia [6].

Hay muchas clasificaciones posibles de formas cosméticas. La legislación vigente distingue los polvos (suelos y compactos), soluciones, geles, emulsiones (fluidas y semisólidas), suspensiones, barras, aerosoles [7]...

Una clasificación más sistemática agrupa estas formas cosméticas según su estado de agregación, como líquidas, semisólidas, sólidas y otras formas.

- **Líquidas:** este tipo de forma cosmética se divide a su vez en disoluciones y dispersiones:
 - Las disoluciones son sistemas monofásicos líquidos resultantes de la solución de una o más sustancias en el seno de un disolvente o un sistema de

disolventes. Se distinguen principalmente cuatro tipos de disoluciones: acuosa, oleosa, hidroalcohólica y alcohólica.

Su aspecto suele ser transparente o puede tener una cierta semitransparencia y sus aplicaciones pueden ser tales como los tónicos faciales, desodorantes, etc.

- Las dispersiones son aquellas en las que una sustancia (fase dispersa) se encuentra dividida, dispersa, en el seno de una segunda (fase dispersante o continua). Dentro de estas dispersiones se pueden distinguir las suspensiones y las emulsiones:
 - ✓ Las suspensiones son sistemas polifásicos de una o más fases sólidas, finamente subdivididas, dispersas en el seno de una fase líquida. Entre las aplicaciones más comunes se encuentran las máscaras de pestañas, y exfoliantes, entre otros.
 - ✓ Las emulsiones, según la Real Academia Española (RAE), se definen como “dispersión de un líquido en otro no miscible con él.”[8], es decir, se entiende como emulsión a un sistema constituido por dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales (fase dispersa) se dispersa a través de la otra (fase dispersante) en formas de gotas muy pequeñas estabilizadas por un agente emulsionante (tensioactivo). Así pues, consta de:
 - Fase interna o dispersa: también conocida como discontinua, constituye la fase líquida de la emulsión que se dispersa en pequeñas gotas.
 - Fase externa o dispersante: también conocida como continua, constituye una de las fases de la emulsión que actúa como líquido dispersante.

En la **Figura 2**, se facilita la percepción del concepto de emulsión con una imagen que diferencia la fase dispersa de la dispersante.

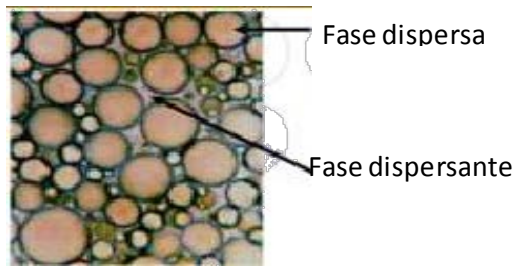


Figura 2. Fases de una emulsión

Las emulsiones se pueden clasificar en relación al líquido que actúa como fase continua (fase externa) pudiéndose distinguir dos tipos [3]:

- Emulsión de aceite en agua (O/W): gotas de aceite en agua.
- Emulsión de agua en aceite (W/O): gotas de agua en aceite.

En la **Figura 3**, se puede observar visualmente la diferencia entre ambas emulsiones citadas:

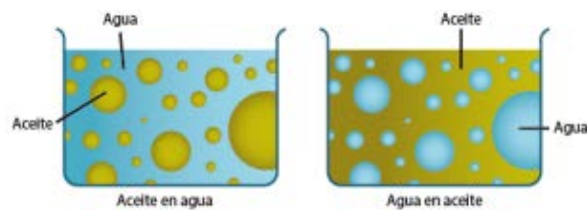


Figura 3. Distintos tipos de emulsiones

Si bien puede considerarse también la siguiente como una variante de la última emulsión (W/O) cuando se sustituye el aceite por silicona:

- Emulsión de agua en silicona (W/S): la fase externa está formada por derivados de silicona, denominándose éstas como “Oil-Free” (libre de grasas).

Para identificar el tipo de emulsión en el que se está trabajando, se sigue la Regla de Bancroft [9] en la que se indica que el tipo de emulsión viene determinado por el emulsionante, es decir, la fase externa será aquella en la que el emulsionante sea más soluble. De acuerdo a ello, si se obtiene una emulsión de 80% aceite y 20% de agua y el emulsionante es más soluble en agua, se tendrá una emulsión O/W.

También se pueden obtener emulsiones llamadas múltiples que consisten en mezclas de agua en aceite en agua (W/O/W) y de aceite en agua en aceite (O/W/O) en las que están presentes más de dos fases y se utiliza más de un tipo de tensioactivo o surfactante. A continuación, en la **Figura 4** se muestra un esquema de ambas emulsiones múltiples:

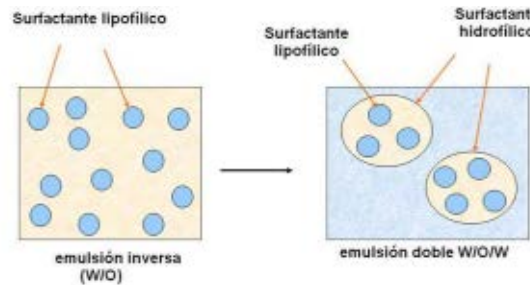


Figura 4. Emulsión múltiple

Por otro lado, las emulsiones también se pueden clasificar según el tamaño de las gotitas (micelas) de la fase interna presentes en la fase externa en emulsiones y microemulsiones, siendo el tamaño del diámetro de 10^{-6} y 10^{-8} metros respectivamente, como se muestra en la **Figura 5** en una vista al microscopio:

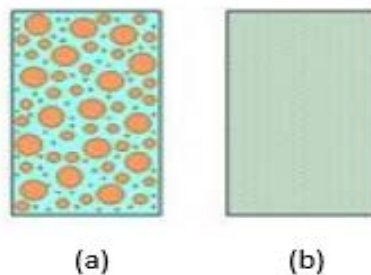


Figura 5. (a) Emulsión (b) Microemulsión

- **Formas cosméticas semisólidas:** dentro de este grupo se distinguen principalmente seis tipos diferentes de formas cosméticas: geles, gel-crema, cremas, pomadas, ungüentos y pastas.
 - Los geles son sustancias que se forman al tratar líquidos con gelificantes. Muchos son totalmente acuosos (95-99% agua), con principios activos hidrosolubles o solubilización micelar. A la temperatura de la piel disminuye su viscosidad y pierde rápido el agua. Su uso está destinado generalmente para

pieles acnéicas por su bajo o nulo contenido en lípidos. Su aspecto de forma general es transparente.

Entre sus aplicaciones, se encuentran los geles de ducha, geles dentífricos, etc.

- Los geles-crema suelen ser emulsiones gelificadas. Son geles a los que se les ha añadido pequeñas cantidades de aceite vegetal o sintético, manteniendo el tacto de gel no graso y refrescante.
 - Las cremas son preparaciones multifase (emulsiones) compuestas por una fase lipófila y una fase acuosa. Se trata de emulsiones W/O o O/W, siendo muy hidratantes debido a su alto contenido en lípidos.
 - Las pomadas se componen de un excipiente monofase graso con bajo contenido acuoso (menor al 20%). Posee capacidad oclusiva que dificulta la evaporación del agua.
 - Los ungüentos son pomadas que contienen excipientes grasos hidrófobos como la vaselina y no contienen agua. Se utilizan principalmente para pieles muy secas o para ablandar/retirar costras.
 - Las pastas son preparaciones que contienen una gran proporción de polvos finamente dispersos en el excipiente. Existen pastas tanto grasas como acuosas.
- **Formas cosméticas sólidas:** de uso cosmético, en este grupo están únicamente los polvos:
 - Los polvos son una forma sólida que contiene sus componentes finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad. Su uso es tópico.
 - **Otras formas cosméticas:** Las más importantes son los aerosoles.
 - Los aerosoles son un sistema coloidal constituido por una fase líquida o sólida, dispersa en una fase gaseosa, envasado bajo presión y libera el producto por activación de un sistema apropiado de válvulas. Su uso también es tópico.

1.5 Enfoque y objetivos

Este Trabajo Fin de Grado tiene su origen en las prácticas realizadas en una industria cosmética y farmacéutica de Cantabria durante seis meses, con un total de 876 horas.

Concretamente, los resultados de los últimos tres meses de prácticas extracurriculares, se han utilizado como base para dicha realización, aunque en algunos casos se han tomado datos puntuales de periodos anteriores.

Puesto que las tareas llevadas a cabo han estado relacionadas principalmente con el estudio de estabilidad de productos en desarrollo y homologación de materias primas, además de estudios de homologación de materiales del envase, pruebas de estrés térmico y estudios de estabilidad de productos ya fabricados, el trabajo se plantea con un doble objetivo:

- Presentar un estudio de estabilidad de algunos productos que están en fase de desarrollo.
- Presentar un estudio de homologación de materias primas que pueden sustituir a una de las establecidas en determinados productos.

Para ello, se ha profundizado en los fundamentos y legislación relativos a estos temas y se han seleccionado experimentos representativos dentro de todos los realizados.

2. Desarrollo

2.1 Estudio de estabilidad.

2.1.1 Fundamento y legislación

Cuando se habla de la estabilidad de un medicamento o de un cosmético se refiere al tiempo durante el cual sus características organolépticas y su actividad química o biológica no cambian de forma apreciable desde el punto de vista de la calidad del producto.

Entre los objetivos más relevantes de los test de estabilidad se encuentran:

- Fijar la fecha de caducidad de los diferentes productos que la empresa vaya a producir industrialmente, la cual se indica en el acondicionamiento primario, es decir, en el envase o cualquier otra forma que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

- Proporcionar evidencia de cómo la calidad de un principio activo o un medicamento varía a lo largo del tiempo por la influencia de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y luz.
- Optimizar las condiciones de almacenamiento.

En cuanto a la documentación requerida para llevar a cabo un estudio de estabilidad existen dos tipos de documentos básicos: protocolo de estabilidad (Anexo I) e informe de estabilidad (Anexo II) [10].

En primer lugar, el protocolo de estabilidad es un plan escrito donde se explica cuándo y cómo se va a desarrollar el estudio. Es un programa y una justificación de lo que se va a hacer y, por tanto, se debe preparar antes del inicio del estudio.

Todos los protocolos tienen los siguientes datos:

- Título del estudio, código de protocolo, fecha de emisión, número de páginas y número de revisión.
- Firma de las personas que lo redactan, aprueban y autorizan.
- Un encabezado compuesto por el código y título del protocolo.

En la parte descriptiva del protocolo se justifica el tipo de estudio a realizar:

- Lotes de estudio para cada dosificación y tamaño de envase indicando tamaño del lote, fabricante, fecha de fabricación y de caducidad.
- Tipos de envase.
- Condiciones y lugar de conservación de las muestras.
- Número de muestras, tiempo de muestreo, indicaciones de manejo de muestras.
- Parámetros a estudiar en cada tiempo.
- Fecha de inicio y finalización del trabajo experimental.

Y por otro lado, el informe técnico de estabilidad es el documento que resume los resultados obtenidos tras el estudio de estabilidad.

La nomenclatura utilizada para nombrar estos protocolos e informes de estabilidad es la siguiente:

- Para protocolos: P-EST-XXX, donde las X corresponden a tres números que se asignan según el orden de edición.
- Para informes: EST-XXX-YY, siendo las Y el número de informe correspondiente a dicho protocolo.

Para realizar los estudios de estabilidad de los diferentes productos, se ha seguido una normativa muy específica sobre la calidad en la Industria Farmacéutica llamada “normas ICH” (International Conference on Harmonisation) [11]. Este conjunto de normas se crearon en abril del año 1990 por un organismo internacional representado por Estados Unidos, Japón y la Unión Europea con el objetivo de elaborar distintas directrices relacionadas con los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos para uso humano exigidos para su registro y comercialización.

Las normas ICH se pueden clasificar en varios grupos:

- | | |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| - Q1A-Q1F: estabilidad. | - Q9: gestión de riesgos de calidad. |
| - Q2: validación analítica. | - Q10: sistema de calidad farmacéutica. |
| - Q3A-Q3D: impurezas. | - Q11: desarrollo y fabricación de medicamentos. |
| - Q4-Q4B: farmacopea. | - Q12: gestión del ciclo de vida. |
| - Q5-Q5E: calidad de los productos biotecnológicos. | - Q13: fabricación continua de sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos. |
| - Q6A-Q6B: especificaciones. | |
| - Q7: buenas prácticas de fabricación. | |
| - Q8: desarrollo farmacéutico. | |

Este Trabajo de Fin de Grado se centrará en las normas ICH Q1A-Q1F, las cuales hacen referencia a las estabilidades. Dentro de este grupo, se pueden encontrar diferentes normativas para cada tipo de estabilidad:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| - Q1A (R2): test de estabilidad de nuevas sustancias y productos. | - Q1B: test de estabilidad: test de fotoestabilidad de nuevas sustancias y productos. |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

- Q1C: test de estabilidad de nuevas formas de dosificación.
- Q1D: diseños de almacenamiento y matrixing para pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos.
- Q1E: evaluación de los datos de estabilidad.
- Q1F: paquete de datos de estabilidad para aplicaciones de registro en zonas climáticas III y IV.

Concretamente, en este Trabajo se hará referencia a la norma Q1A (R2) cuya última actualización se produjo en febrero del año 2003, en la que se detalla en qué condiciones se debe llevar a cabo una estabilidad de nuevos productos.

Las pruebas de estabilidad deben realizarse en el envase propuesto para su comercialización con la forma de dosificación correspondiente.

La empresa en la que se está basando este estudio desarrolla dos tipos de estabilidades, la estabilidad acelerada y la estabilidad a largo plazo. En el primer caso, las condiciones de almacenamiento son de 4°C y 40°C en las que se pretenden prever los cambios que puede sufrir un cosmético a lo largo de su vida útil, siendo su estudio de seis meses (se considera que cada mes de estudio en estabilidad acelerada, equivale a seis meses en condiciones normales). Los estudios de estabilidad acelerada se realizan cada tres meses, es decir, a tiempo cero, a los tres meses y en la finalización del estudio a los seis meses. A 4°C, solamente se realizará un estudio de las propiedades sensoriales u organolépticas del producto y en algunos casos, también se comprobará su comportamiento al microscopio y con la centrífuga. Sin embargo, a 40°C se hará un estudio completo en el que además de sus propiedades sensoriales se comprobará su densidad, viscosidad, pH, estudios de microscopía y centrífuga. También se revisarán las propiedades organolépticas del producto en ambas temperaturas a los dos meses para verificar que el cosmético continúa con las especificaciones marcadas.

Para estudios a largo plazo, realizados en cámaras de estabilidad de 25°C y 30°C, la frecuencia de las pruebas debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del cosmético. Normalmente esta frecuencia debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y, posteriormente, cada año a lo largo de

la vida útil propuesta que suele ser aproximadamente hasta los 36 meses, siendo posible su ampliación hasta los 48 meses.

En ambos estudios de estabilidad, las diferentes muestras de los productos deben de haber alcanzado la temperatura ambiente antes de ser analizadas.

Las condiciones de almacenamiento de los productos en las estabilidades a largo plazo y aceleradas se detallan a continuación en la **Tabla 1** [10]:

Tabla 1. Condiciones de almacenamiento

Estudio de estabilidad	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo permitido
Largo plazo	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C /65%HR ± 5% HR	36 meses
Plazo acelerado	40°C ± 2°C/75%HR ± 5% HR 4°C±2°C	6 meses

2.1.2 Equipos y metodología

Para llevar a cabo el estudio de estabilidad, los parámetros controlados según procedimientos estandarizados en la empresa son los siguientes:

- Aspecto: color, olor y tacto.
- Viscosidad.
- Densidad.
- pH.
- Estudios por microscopía.
- Estudios en centrífuga.

Todos los equipos que se describen a continuación, son los utilizados para seguir los procedimientos anteriores. Se mostrará una imagen de cada uno, un breve fundamento del mismo y la metodología seguida en su uso.

- Viscosímetro

El concepto de viscosidad se conoce como “la magnitud que expresa la deformación que sufre un fluido cuando se la aplican fuerzas externas produciendo pérdidas energéticas por fricción o choques entre las distintas moléculas que forman el seno del

mismo” [12]. En ocasiones, esta viscosidad es constante y no depende del tiempo denominándose a estos líquidos como Newtonianos.

Sin embargo, los productos que se van a estudiar en este trabajo son fluidos no-newtonianos, es decir, la viscosidad varía con el tiempo (la viscosidad disminuye a lo largo del tiempo cuando hay una velocidad de cizalla constante), recibiendo el nombre de líquidos tixotrópicos [13]. A continuación, en la **Figura 6**, se muestran dos gráficas relacionadas con el comportamiento de los líquidos newtonianos y los líquidos no-newtonianos.

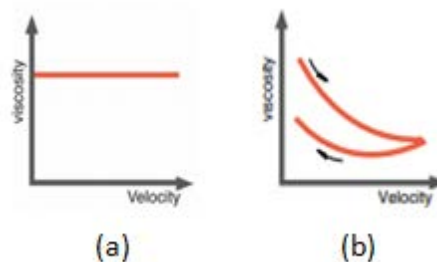


Figura 6. Comportamiento de (a) líquidos newtonianos (b) líquidos no-newtonianos [13].

Para este tipo de fluidos, el viscosímetro utilizado será el viscosímetro Brookfield Dial como se muestra en la **Figura 7**, que mide la viscosidad del fluido a velocidades determinadas.



Figura 7. Viscosímetro “Brookfield Dial”

El funcionamiento de este tipo de viscosímetros se basa en el principio de la viscosimetría rotacional [14], es decir, mide la viscosidad captando el par de torsión, por lo que mide la fuerza que debe realizar el husillo que se encuentra sumergido en la muestra problema para conseguir la velocidad constante especificada.

Dependiendo de la viscosidad del producto a analizar, el husillo, también llamado spin, será de menor o mayor tamaño, variando entre 7 diámetros, denominándose de mayor a menor diámetro S1, S2, S3, S4, S5, S6 Y S7. Cuanto mayor sea la viscosidad de la muestra, menor será el tamaño del spin.

La medida de la viscosidad durará generalmente 30 segundos y el equipo debe indicar entre un 10 y 100% de eficacia, siendo la ideal en torno a un 50-60%. Si queda por debajo del 10%, se tendrá que repetir la medida ya que se desconoce el comportamiento que tiene la viscosidad por debajo de ese rango.

En cuanto a la metodología seguida, se vierte la muestra problema sobre un vaso de precipitados de 250 ml. Se sumerge el spin en el vaso de precipitados y se mide la viscosidad con la ayuda de un cronómetro, siguiendo las indicaciones establecidas para cada producto.

- Densímetro



Figura 8. Densímetro "Mettler Toledo Densito 30PX"

El densímetro utilizado en este caso, es el “METTLER TOLEDO Densito 30PX”, (**Figura 8**), el cual es un instrumento de medida portátil destinado a determinar la densidad de los líquidos. El aparato opera según el método de cuerpo volante, el cual consiste en un tubo de vidrio hueco que vibra a una determinada frecuencia y ésta cambia cuando el tubo se llena con la muestra (cuanto mayor sea la masa de la muestra, menor será la frecuencia) [15]. Para el llenado del tubo de medida citado anteriormente, se utiliza una jeringuilla de 5ml, por ejemplo.

Dicha frecuencia se mide y los resultados se convierten automáticamente a densidad, los cuales, se visualizan en el visor con retroiluminación.

Para conseguir una medida exacta, se debe de tener en cuenta la influencia de la temperatura sobre la densidad. Este tipo de densímetro puede efectuar la corrección de manera automática de acuerdo con la temperatura elegida para el resultado.

Con respecto a la metodología, se vierte en un vaso de precipitados la muestra (bulk) cuya densidad es desconocida y con una jeringuilla se introduce en el densímetro y automáticamente proporciona el dato de la densidad en g/cc.

Posteriormente, para la limpieza del mismo, se utiliza alcohol y agua destilada, los cuales se introducen de la misma manera que el bulk al aparato tantas veces como sea preciso hasta que el tubo de vidrio quede libre de impurezas o burbujas de aire.

- pH-metro

El pH da una medida del grado de acidez o alcalinidad de una disolución acuosa y se define con la siguiente ecuación logarítmica:

$$pH = -\log (H^+)$$

Se trata de un aparato electrónico que detecta el pH de una disolución. En este caso, se utiliza el medidor de pH Basic 20, (**Figura 9**), que utiliza un electrodo incorporado en un tubo que debemos poner en contacto con la disolución cuyo pH se quiere conocer. El electrodo está en contacto con la base electrónica del aparato, el cual tiene un display en el que se lee el valor del pH de la muestra.



Figura 9. pH-metro "Basic 20"

La técnica utilizada por este aparato electrónico se denomina potenciometría directa, la cual consiste en la medida de la concentración de una muestra problema, midiendo directamente el potencial con el que está directamente relacionada, a través de la ecuación de Nernst.

$$E = E_0 + 2.3 \left(\frac{RT}{nF} \right) \log (a_i)$$

Siendo:

- E: potencial medido (mV). Electrodo indicador o de trabajo.
- R: constante de los gases.
- n: número de electrones que se transfieren.
- a_i : actividad iónica del ión de interés.
- E_o : potencial de referencia (mV). Electrodo que no varía entre experimentos.
- T: temperatura (K).
- F: constante de Faraday.

La temperatura de la disolución a analizar se puede introducir manualmente aunque en este tipo de pH-metros se mide mediante una sonda que está incorporada directamente en el equipo, también llamada CAT “compensador automático de temperatura”. [16]

La actividad iónica está relacionada con la concentración (c_i) y el factor de actividad (f_i):

$$a_i = f_i \cdot c_i$$

Este equipo requiere una calibración cada mañana para evitar errores de medición.

En cuanto al procedimiento a seguir para su uso, se vierte en un vaso de precipitados la cantidad suficiente de bulk de nuestro producto para que se cubra el electrodo y se mide directamente.

- Microscopio

En este caso, el microscopio utilizado es el “Kern OBL 127” (**Figura 10**).



Figura 10. Microscopio "Kern OBL 127"

Con este equipo se puede observar el comportamiento que va teniendo la emulsión, su estabilidad y la aparición o no de cristales que puedan rasgar en la dosificación del producto.

Para comprobar la evolución de la emulsión se identifica el tipo de borde que tiene el producto y su fondo. Para que la emulsión sea estable, los bordes tendrán que ser cerrados (esto quiere decir, que la unión entre la fase grasa y fase acuosa es correcta, es decir, que la fórmula está en equilibrio entre tensioactivos, fase grasa y fase acuosa) y tener un fondo homogéneo, con una gotícula pequeña. Hay excepciones, como en el caso de los geles en que la gotícula por norma general es grande y pueden tener bordes abiertos aislados que no garantizan que la emulsión sea inestable.

Con respecto al procedimiento utilizado, se pone la muestra en un portamuestras y se tapa para su observación en el microscopio.

- Centrífuga



Figura 11. Centrífuga "Eppendorf 5702"

La centrífuga utilizada en este laboratorio es una "Eppendorf 5702" como se muestra en la **Figura 11**. Este tipo de aparatos se basan en el movimiento por rotación y aceleración centrífuga, por lo que se someten las muestras a altas velocidades. En este caso se utilizan centrífugas de "baja velocidad" que alcanzan 6000 rpm como máximo, durante cortos periodos de tiempo, consiguiendo la sedimentación de los componentes de una emulsión o dispersión según sus diferentes densidades.

Existen dos tipos de centrífugas dependiendo de sus rotores o cabezales: el rotor angular o el rotor oscilante. En estos estudios de estabilidad se utiliza la primera opción en la que los tubos se colocan con un ángulo fijo respecto al eje de giro ya que permiten una sedimentación más rápida. En la

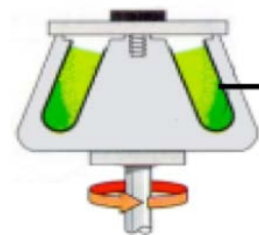


Figura 12. Rotor angular

Figura 12 se muestra un esquema del tipo de rotor utilizado. [17]

La centrifugación se lleva a cabo en todas las emulsiones para comprobar si el producto es estable y no se produce separación de fases.

2.1.3 Productos a estudiar

A continuación, se describen los tres productos elegidos para los estudios de estabilidad en cuanto a la acción para la que se han diseñado, detallándose sus características específicas.

2.1.3.1 Producto 1: *gel anti-acné.*

Este producto se encuentra actualmente en desarrollo, habiéndose llevado a cabo un estudio de estabilidad de seis meses.

En este producto se busca un tratamiento dermatológico contra el acné. Para ello, se han tenido en cuenta varias características a la hora de su fabricación. Por ejemplo que sea un gel exfoliante y renovador, que tenga una buena absorción, que sea antiinflamatorio, libre de grasas, de uso diario doméstico y con un corto tiempo de acción, entre otros.

Se trata de un gel (es decir, su forma cosmética es semisólida) con una textura suave y sedosa, a base de un polímero de gran poder acondicionador, lo que aporta una gran lubricidad. Su uso es facial para pieles con tendencia acneica, en el que hay que tener especial cuidado con el pH durante la fabricación, ya que tiene que estar comprendido entre un 3.5 y 4.5 para que actúe el componente que lleva a cabo la acción exfoliante y renovadora.

El envase que se utilizará para comercializar este producto (tras un estudio de homologación de materiales en el que se estudia el comportamiento del producto en las distintas opciones de envases), es una botella “airless” de 50 ml de polipropileno, como se muestra en la **Figura 13**:



Figura 13. Botella airless 50ml

2.1.3.2 Producto 2: sérum anti-edad.

Como producto para el tratamiento anti edad, está en desarrollo un sérum súper antioxidante para la prevención, protección y reparación de los signos de envejecimiento, apto para todo tipo de pieles.

Un sérum es una fórmula de activos en muy alta concentración. Tiene una textura ligera para que se absorba rápidamente y así, llegue a las capas más profundas de la piel a las que una crema hidratante no es capaz de llegar.

En este caso, durante el desarrollo de las prácticas el producto ha terminado su estudio de estabilidad de dos años, quedando pendiente al menos el tercer año.

El estrés oxidativo de la piel se produce debido a factores externos como la radiación solar, la polución, etc. pero también se puede deber a factores internos como consecuencia de las reacciones propias de nuestro metabolismo celular. Este estrés puede provocar daños sobre los componentes de las células siendo el causante del 90% de los signos de envejecimiento prematuro de la piel.

Este sérum es una emulsión O/W de color anaranjado, textura fluida, de fácil extensibilidad y absorción. Además, es un cosmético que no deja residuo graso con un acabado sedoso cuya forma cosmética es semisólida.

El producto lleva en su composición sustancias antioxidantes tales como la vitamina C, por lo que, para su envasado se debe de introducir el producto con nitrógeno para que no haya problemas de oxidación en contacto con el aire.

El envase elegido en el que este producto será expuesto al mercado, tras un estudio de homologación de materiales, es también una botella denominada “airless” de 50 ml de polipropileno como se muestra en la **Figura 14**:



Figura 14. Botella airless 50ml

2.1.3.3 Producto 3: crema protectora solar.

Se trata también de un producto que está en desarrollo y en este caso necesita completar su etapa de estabilidad durante un año y medio más.

El objetivo de este producto es desarrollar un cosmético con capacidad fotoimmunoprotectora muy alta en una formulación galénica de base acuosa, indicada para todo tipo de piel, incluyendo las más sensibles.

El diseño de fórmula se basa en el equilibrio entre una excelente hidratación y una fotoprotección muy alta, eficaz a todo el espectro UV dañino: UVB, UVA, etc.

A continuación se hará una breve explicación sobre la radiación ultravioleta para comprender mejor la función más importante de los protectores solares:

El Sol, además de luz visible, emite una radiación invisible “ultravioleta” (7% aproximadamente de la radiación total), la cual se clasifica en tres categorías ordenadas de mayor a menor longitud de onda (cuanto menor sea la longitud de onda, mayores consecuencias negativas) [18], de acuerdo con: $E = \frac{h \cdot c}{\lambda}$

La radiación UV-A es la forma menos dañina de la radiación ultravioleta llegando a la Tierra en mayores cantidades (95%), siendo la responsable del bronceado de la piel.

La radiación UV-B que llega a la Tierra es aproximadamente un 5% siendo potencialmente dañina, ya que puede provocar quemaduras, cáncer de piel y reducir la eficiencia del sistema inmunológico, entre otros.

Por último, los rayos UV-C son la forma más dañina de toda la gama de rayos ultravioleta porque es muy energética, pero nunca llegan a la superficie terrestre.

Esta crema es una emulsión O/W blanco-perlado con una textura fluida de base acuosa ligera, adecuada para todo tipo de piel, incluyendo pieles sensibles e intolerantes. La fórmula imparte un tacto suave muy agradable, de fácil extensibilidad, rápida absorción y libre de brillos.

El envase en el que este producto cosmético se comercializará, tras su correspondiente estudio de homologación, será una botella denominada “scala” de 50 ml de polipropileno como se muestra a continuación en la **Figura 15**:



Figura 15. Botella scala 50ml

En este caso, también hay que tener especial atención con el pH ya que se ha tenido en cuenta el pH específico del ojo, el cual oscila entre valores de 7.30 y 7.80. Esta crema tiene un pH de 7.52 por lo que la tolerancia con el pH de la lágrima es óptima, siendo un producto idóneo para pieles y ojos sensibles.

Para conseguir la acción de protección solar, se ha realizado una combinación de filtros UVB y UVA de alta cobertura ultravioleta, llamado sistema filtrante.

Este sistema filtrante se diseña durante el desarrollo inicial de la fórmula siendo necesaria su aprobación para poder seguir desarrollando el producto. Consiste en la mezcla de varios filtros solares tanto líquidos como sólidos elegidos mediante un estudio previo de solubilización. Tras realizar este sistema, se guarda en estabilidad acelerada (seis meses) a 4°C y -18°C, denominándose este proceso “estudio de estrés térmico”, ya que los filtros sólidos son altamente cristalizables cuando la temperatura está por debajo de los 8°C, y se pretende estudiar en esas bajas condiciones extremas.

A continuación, en la **Figura 16**, se muestra una comparativa del sistema filtrante en las diferentes temperaturas a tiempo 0 y a los seis meses, comprobando un buen comportamiento del mismo que ha permitido proseguir con la fabricación del producto:

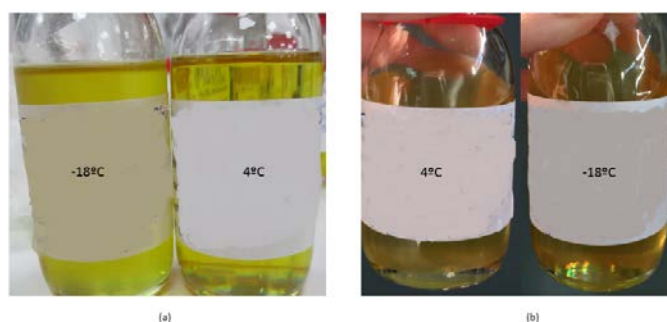


Figura 16. Comparación de los sistemas filtrantes (a) tiempo 0 (b) seis meses

2.2 Homologación de materias primas

2.2.1 Fundamento

El proceso de homologación de materias primas en la industria cosmética consiste en la sustitución de una materia prima por otra de un producto cosmético determinado pudiendo ser a causa de razones económicas, por falta de proveedores, etc.

El procedimiento consiste inicialmente en la fabricación a nivel de laboratorio de un nuevo producto cosmético con una de las materias primas sustituidas (llamado prototipo). Una vez hecho este producto con los equipos que se explicarán en el siguiente apartado, se empieza a estudiar la estabilidad para las temperaturas de 4°C y 40°C (estabilidad acelerada) y 25°C y 30°C (estabilidad a largo plazo) introduciendo también una muestra del producto que existe actualmente en el mercado para poder hacer la comparativa posterior en las mismas condiciones. Esta comparativa, sólo se realiza de manera organoléptica teniendo en cuenta su aspecto, su olor y su tacto.

2.2.2 Equipos y metodología.

- Balanza analítica:

En este caso se ha estado utilizando la balanza “Kern PCB 6000-0/RS”.

- Agitador mecánico

El agitador mecánico utilizado se llama “Heidolph” como se observa en la **Figura 17**:



Figura 17. Agitador mecánico "Heidolph"

Un agitador mecánico es útil para la agitación y mezclado de líquidos para la formación de disoluciones, en ocasiones, con la ayuda de baños térmicos que se colocan debajo de la varilla para ayudar a que se produzcan las mismas.

Además, también son usados para el enfriamiento de las emulsiones una vez se haya fabricado el producto emulsionado con varillas específicas.

La velocidad y el tiempo utilizados son distintos para cada tipo de mezcla en función del tipo de sustancias y lo que el usuario quiera obtener, es decir, mezclas totalmente disueltas o una simple dispersión de las mismas [19].

- Baños térmicos:

En este caso se han estado utilizando los baños “Selecta” para el calentamiento de diferentes componentes y conseguir que sean solubles entre ellos llegando a los 200°C. Se utilizan tanto con agua como con aceites.

- Homogeneizador



Figura 18. Homogeneizador "Silverson"

Los equipos homogeneizadores, concretamente el adjuntado en la **Figura 18** anterior es un homogeneizador “Silverson”. Son los más utilizados a nivel de laboratorio para la producción a pequeña escala en todas estas industrias. Tienen una infinidad de aplicaciones tales como la disolución, desintegración, mezcla, emulsificación y homogeneización, etc. con una gran eficiencia. En las preparaciones llevadas a cabo se ha usado para dispersiones y fundamentalmente para emulsionar.

El homogeneizador Silverson sigue los siguientes pasos:

1. En primer lugar, se produce una fuerte succión producida por la rotación a alta velocidad de las palas del rotor.
2. En segundo lugar, debido a la fuerza centrífuga, las sustancias se desplazan hacia el exterior, donde están sometidas a una acción de fresado.

3. A continuación, las sustancias son forzadas a salir al exterior a través de las perforaciones a elevadas velocidades.
4. Por último, se expulsa ya homogeneizado el material.

Para comprender mejor su funcionamiento, se adjunta la **Figura 19** donde se explican los pasos anteriormente citados [20]:

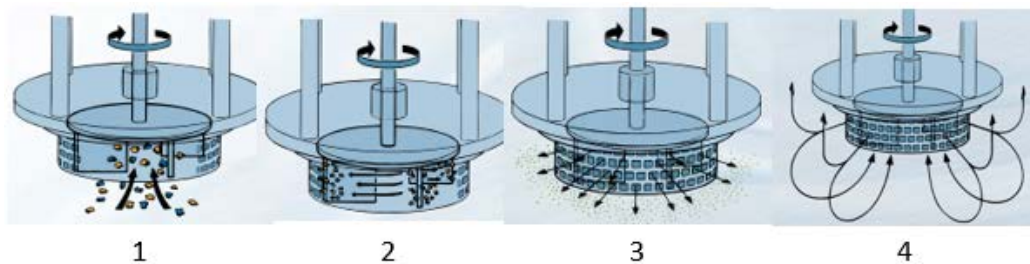


Figura 19. Etapas del proceso de homogeneización del "Silverson"

2.2.3 Productos a estudiar

A continuación, se describen dos productos cosméticos en los que se ha llevado a cabo un cambio en su composición.

2.2.3.1 Crema protectora solar con color

Este primer producto, se trata de una crema solar facial con color desarrollada para pieles normales, mixtas y grasas y para climas cálidos y húmedos o para pieles sometidas a tratamientos fotosensibilizantes, como, por ejemplo, depilaciones láser. Se trata de una forma cosmética semisólida.

Tiene una eficacia de protección frente a UVA, UVB, visible e infrarrojo muy alta gracias a la combinación de los filtros con ingredientes específicos para dicha función. Por ello, ejerce una función de prevención contra el fotoenvejecimiento, las manchas y las hiperpigmentaciones.

Tras su aplicación, deja una piel suave, lisa y seca debido a la ausencia de grasas en su fórmula (emulsión W/S "Oil-Free"). Aparte de un complejo



Figura 20. Tubo cánula 50ml

con doble acción antibrillos: seborregulador y matificante.

El envase utilizado será del mismo material y mismas dimensiones que el inicial, siendo éste un tubo denominado “tubo cánula” de 50 ml como se muestra en la **Figura 20**:

2.2.3.2 Crema hidratante con protección solar

Esta crema es un fluido hidratante con una intensa acción regeneradora y con un alto factor de protección solar apta para todo tipo de pieles.

Se trata de una crema facial de uso diario idónea por su versatilidad para la protección, prevención y el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo, cuya forma cosmética es también semisólida.

En este caso, el envase utilizado también será idéntico al usado previamente a su homologación, siendo un tubo de 40 ml, como se puede observar en la **Figura 21**:



Figura 21. Tubo 40ml

3. Resultados

3.1 Resultados del estudio de estabilidad

El objetivo de este apartado es analizar el comportamiento de los diferentes productos sometidos a pruebas de estabilidad a lo largo del tiempo con las condiciones explicadas anteriormente.

3.1.1 Producto 1: gel anti-acné

El primer producto que se estudia es un gel anti-acné el cual se ha mantenido en estudio de estabilidad durante seis meses.

Estudiando el comportamiento que puede tener el producto y sabiendo cuál es la finalidad del mismo y el formato para el que se ha diseñado (la forma cosmética) se han establecido especificaciones generales para cada producto que no se pueden sobrepasar.

En la **Tabla 2**, se adjuntan los valores límite de este producto:

Tabla 2. Datos óptimos del gel anti-acné

ESPECIFICACIONES

Inspección visual	Viscosidad	Densidad	pH	Compatibilidad con el envase	Análisis microscópico
Gel transparente ligeramente amarillento y olor característico	1500-4300 cP	1,000-1,060 g/cc	3,5-4,5	Sin cambio de color, ausencia de hinchamiento	Fondo homogéneo y borde cerrado. No cristales

Para comenzar, se realiza el estudio a tiempo cero, es decir, antes de meter las muestras a las cámaras de temperatura. Donde la apariencia es un gel fluido amarillento perfumado y con unos datos de densidad, pH y viscosidad dentro de las especificaciones como se recoge en la tabla resumen posterior (**Tabla 3**).

Al cabo de un mes, se analiza el cosmético a 4°C y 40°C. Se comprueba su aspecto físico el cual sigue siendo un gel transparente ligeramente amarillento con un olor propio a los compuestos del producto, conocido como “olor característico” en ambas temperaturas, siendo el color a 40°C ligeramente más oscuro. Además, en este producto en concreto, son muy importantes tanto las sensaciones al tacto como la vista al microscopio ya que es fácilmente cristalizable produciendo un rascado en la piel en el momento de su extensibilidad. En este caso, el tacto es agradable y no presenta ningún inconveniente microscópicamente, siendo el resultado conforme ya que tiene un fondo homogéneo en ambos casos, bordes cerrados y ausencia de cristales.

Por último, en el caso de la muestra a 40°C, se verifica que su viscosidad, densidad y pH no sobrepase los valores límite establecidos.

A continuación, se muestran en la **Figura 22** ambas muestras:

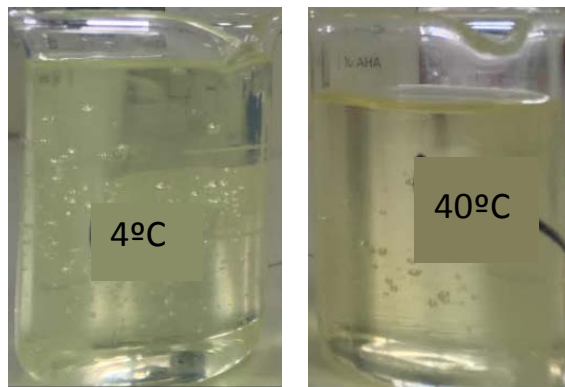


Figura 22. Gel anti-acné a 4°C y 40°C al mes del estudio de estabilidad

A los dos meses, se comprueba de manera visual el aspecto físico de ambas muestras, siendo en ambos casos un gel transparente, ligeramente amarillento y olor característico. En cuanto al tacto, sigue siendo conforme al igual que la compatibilidad con el envase.

Al cabo de tres meses, se vuelven a repetir las mismas operaciones, comenzando el estudio de estabilidad a largo plazo con las temperaturas de 25°C y 30°C. En ambos casos se observa un gel transparente más amarillento que en el caso de 4°C. El tacto sigue siendo el deseado con un olor característico. En cuanto a la imagen obtenida con el microscopio, se puede comprobar su fondo homogéneo y bordes cerrados (**Figura 23a**), pero en éste caso, a 4°C se han observado cristales (**Figura 23b**). A pesar de ello, el resultado sigue siendo conforme debido a que no rasca en la piel.

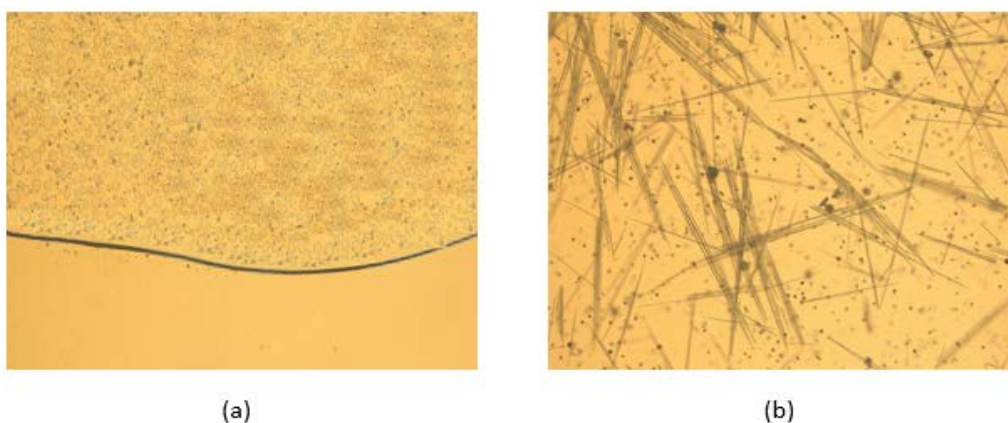


Figura 23. (a) Borde cerrado, fondo homogéneo 25°C. (b) Obtención de cristales 4°C

En la **Figura 24**, se observa el producto en las diferentes condiciones de temperatura a los tres meses:

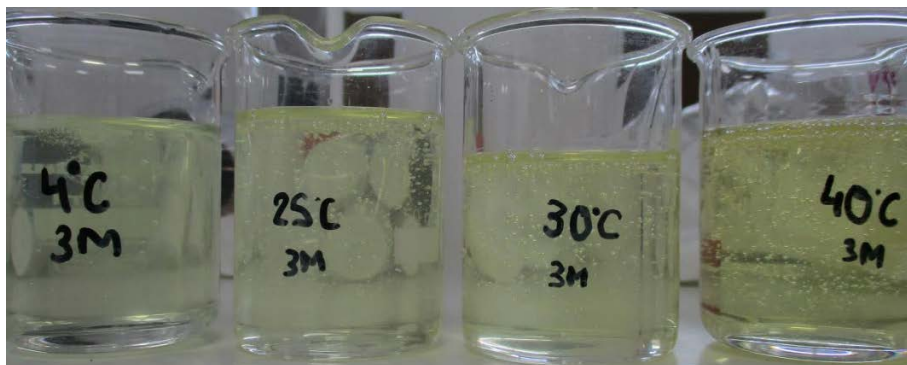


Figura 24. Gel anti-acné 4, 25, 30 y 40°C a los 3 meses del estudio estabilidad

Por último, se realiza un último estudio a las cuatro temperaturas a los seis meses, siendo la finalización de la estabilidad acelerada mientras que la estabilidad de 25°C y 30°C continuará durante al menos, 30 meses más.

A los seis meses, la muestra que se encuentra a 40°C sigue siendo más oscura y a 4°C siguen apareciendo cristales al microscopio. En cuanto al resto de los parámetros estudiados (viscosidad, densidad, etc.), todo sigue bajo las especificaciones previstas. En la **Figura 25** se muestra la comparación del producto en las diferentes temperaturas y este oscurecimiento de color citado:



Figura 25. Gel anti-acné 4, 25(RT), 30 y 40°C a los 6 meses del estudio de estabilidad

A continuación, se muestran tres tablas resumen (**Tablas 3 a 5**) con todos los datos recogidos para cada temperatura en los diferentes meses de su estabilidad:

Tabla 3. Datos recogidos a tiempo 0 del gel anti-acné

Resultados a tiempo 0	
Apariencia	Gel fluido amarillento perfumado
Densidad	1.005 g/cc

pH	4.16
Viscosidad S2 y S3, 5rpm 30''	2100 cP 4000 cP
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales

Tabla 4. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada del gel anti-acné

4°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Gel transparente ligeramente amarillento y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento y olor característico
Viscosidad				
Densidad				
pH				
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Cristales que no rascan.	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Cristales que no rascan.
40°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Gel transparente ligeramente amarillento oscuro y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento oscuro y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento oscuro y olor característico	Gel transparente ligeramente amarillento oscuro y olor característico
Viscosidad S3 20,30 rpm 30'' (cP)	2590 2153		2360 2900	2690 2217
Densidad (g/cc)	1.030		1.032	1.032

pH	4.45		4.20	4.16
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.		Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.

Tabla 5. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo del gel anti-acné

25°C				
	3 mes	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Gel transparente ligeramente más amarillento y olor característico	Gel transparente ligeramente más amarillento y olor característico		
Viscosidad S3 20,30 rpm 30'' (cP)	3700 2900	3630 cP 2920 cP		
Densidad (g/cc)	1.032 g/cc	1.034 g/cc		
pH	4.14	4.10		
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme		
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales		
30°C				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Gel transparente ligeramente más amarillento y olor característico	Gel transparente ligeramente más amarillento y olor característico		
Viscosidad S3 20,30 rpm 30'' (cP)	3850 3130	3335 2680		

Densidad (g/cc)	1.033	1.032		
pH	4.17	4.14		
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme		
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.		

3.1.2 Producto 2: sérum anti-edad

Como segundo producto, se analiza un sérum antioxidante, el cual se ha mantenido en estabilidad durante 24 meses (dos años).

En este caso, se presentan datos del estudio de estabilidad recogidos en la empresa para poder comparar con el último resultado llevado a cabo a los dos años y sacar las conclusiones correspondientes.

Las especificaciones definidas en este producto, se adjuntan en la **Tabla 6**:

Tabla 6. Datos óptimos del sérum anti-edad

ESPECIFICACIONES

Inspección visual	Viscosidad	Densidad	pH	Compatibilidad con el envase	Análisis microscópico
Gel fluido anaranjado perfumado	1000-3200 cP	1.04-1.06 g/cc	5-6	Sin cambio de color, ausencia de hinchamiento	Fondo homogéneo y bordes abiertos.

Se comenzó el estudio de la misma manera que en el caso anterior, comprobando el comportamiento del producto a tiempo 0, antes de meter cada muestra a las diferentes condiciones de temperatura. De acuerdo con los registros llevados a cabo con anterioridad, en cuanto a la descripción física, se trata de un gel fluido anaranjado perfumado y sus propiedades físico-químicas son correctas. Por otro lado, en el estudio al microscopio, se apreciaron bordes abiertos, lo que en este caso debido a su

fórmula química es lo esperado y un fondo homogéneo con gotícula grande propio de los geles.

Siguiendo con estos datos, se analizó el cosmético al primer mes a 4°C y 40°C como en el caso anterior. Se comprobó su aspecto físico el cual es un gel fluido amarillo perfumado y un gel fluido anaranjado perfumado respectivamente.

También, se comprobó con una muestra del producto que no se había producido ningún inconveniente microscópicamente, siendo el resultado conforme ya que tenía un fondo homogéneo con gotícula grande en ambos casos y bordes abiertos, así como su comportamiento ante la fuerza centrífuga donde se apreció una ligera separación entre fases.

Por último, se verificó que su viscosidad, densidad y pH no sobrepasaran los valores límite establecidos, siendo el pH más bajo.

En la **Figura 26**, se observa una comparativa del producto en las condiciones citadas:

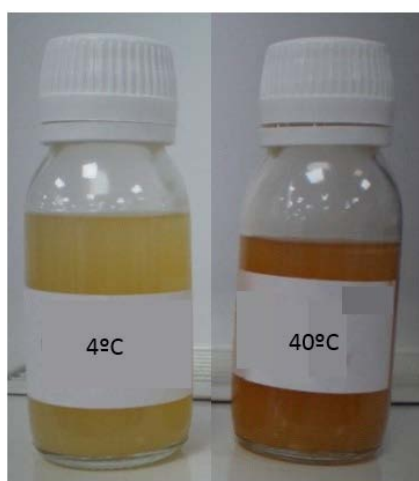


Figura 26. Sérum anti-edad a 4 y 40°C al mes del estudio de estabilidad

Cuando se cumplieron dos meses de estabilidad, se observaron las propiedades organolépticas del producto, para comprobar la evolución del color y del olor. Además, en el caso de la muestra a 4°C, también se verificó el tacto ya que pueden cristalizar ciertos componentes de la fórmula provocando que el producto rasque al dosificarlo en la piel.

A los tres meses, el aspecto visual de la muestra a 4°C se mantuvo como un gel amarillo perfumado, en cambio, a 40°C se observó un oscurecimiento del producto, con tonalidades marrones y pérdida del perfume. En este tiempo, también empezó el estudio de estabilidad a largo plazo (muestras a 25°C y 30°C) siendo el aspecto correcto ya que presentaban un color anaranjado y olor perfumado.

En la **Figura 27**, se aprecian estos cambios de color de forma notable:

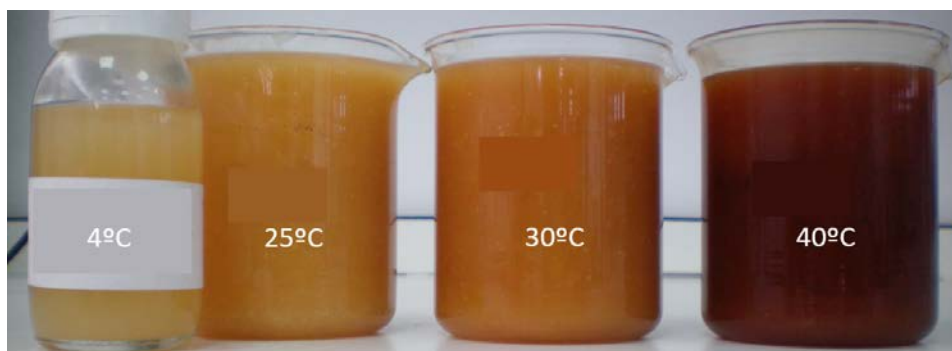


Figura 27. Sérum anti-edad a 4, 25, 30 y 40°C a los tres meses del estudio estabilidad

En cuanto a los parámetros físico-químicos, el cosmético manifestó el mismo comportamiento que a tiempo anterior, el pH siguió disminuyendo a 40°C mientras que el resto de los parámetros en las diferentes temperaturas se encontraban dentro de las especificaciones.

El análisis al microscopio mostró en las cuatro temperaturas una imagen de fondo homogéneo de gotícula grande con bordes abiertos, como se distingue en la **Figura 28** que recoge el borde y el fondo de la muestra a 25°C:

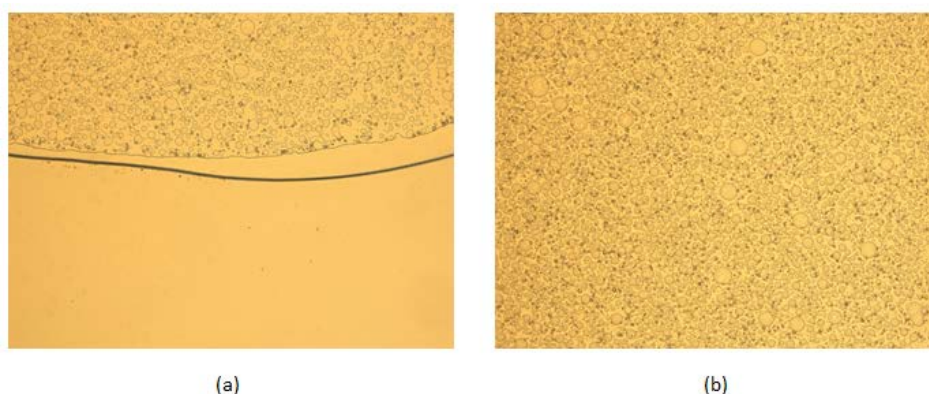


Figura 28. (a) Borde abierto (b) Fondo homogéneo a 25°C a los tres meses del estudio de estabilidad

Por último, en el estudio de la centrifuga, se obtiene una evidente separación en todas las temperaturas del producto como se puede observar en la **Figura 29**:

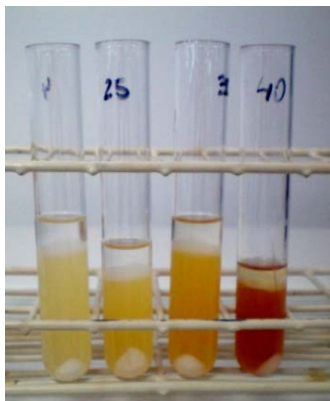


Figura 29. Separación de fases a los tres meses del estudio de estabilidad

En el último análisis de la estabilidad acelerada, a los seis meses, se observó una evolución conforme a 4°C, siguiendo con un color amarillo y manteniéndose el perfume mientras que a 40°C, se observó un gel fluido de color marrón muy oscuro y con pérdida total de perfume.

En el mismo tiempo, a 25°C y 30°C, el color era anaranjado más oscuro y marrón respectivamente. En ambos casos se apreció una pérdida de perfume, la cual no llegó a ser total. Los parámetros físico-químicos se mantuvieron conformes, excepto el pH que empezó a disminuir también a las temperaturas de 25°C y 30°C. La **Figura 30** muestra los cambios de color observado:

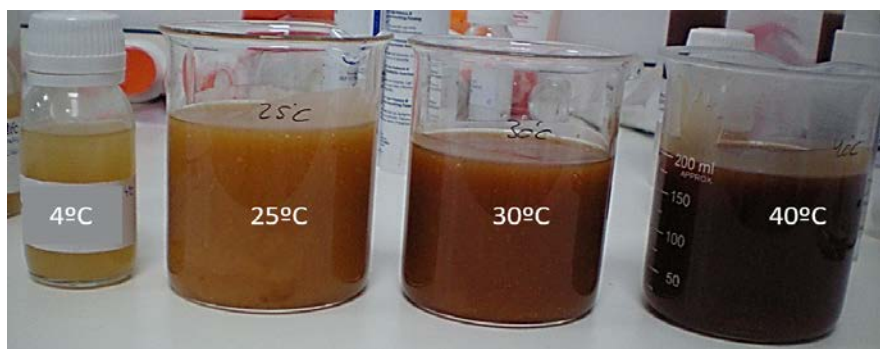


Figura 30. Sérum anti-edad a 4, 25, 30 y 40°C a los seis meses del estudio de estabilidad

Por último, en el estudio a la centrifuga sigue apareciendo una separación cada vez más evidente entre las fases y en cuanto al análisis microscópico se mantuvo el fondo homogéneo con bordes abiertos, como se puede observar en la **Figura 31**:

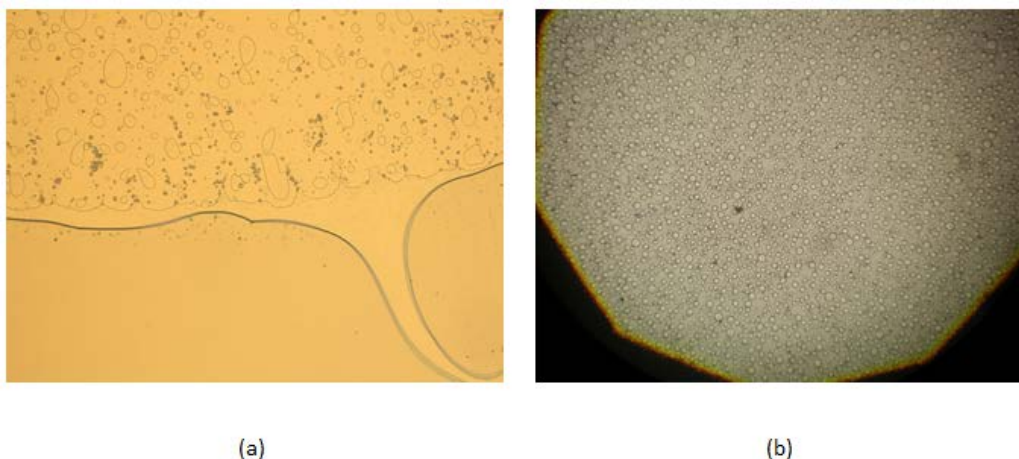


Figura 31. (a) Borde abierto (b) Fondo homogéneo a 30°C.

En los dos siguientes análisis realizados a dicho producto, a uno y dos años, el color ha seguido oscureciéndose a ambas temperaturas y se llega a una pérdida total de perfume. A 25°C, se llega a un color anaranjado oscuro y a 30°C, tiende a un color marrón pardo, como se observa en la **Figura 32**, correspondiente a los dos años:

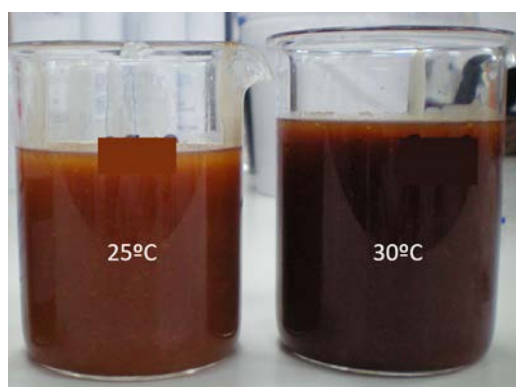


Figura 32. Sérum anti-edad a 25, 30°C a los dos años del estudio de estabilidad

En cuanto a la imagen proporcionada por el microscopio, se sigue observando un fondo homogéneo con bordes abiertos y en el estudio de la centrifuga sigue apareciendo separación entre fases como se muestra en la **Figura 33**:



Figura 33. Separación de fases a los dos años del estudio de estabilidad

Por último, la densidad, viscosidad siguen siendo conformes, mientras que el pH es inferior al valor límite establecido.

En las siguientes tablas (**Tablas 7 a 9**), se muestran cuadros resumen de la estabilidad de este producto cosmético para cada temperatura durante su tiempo de análisis:

Tabla 7. Datos recogidos a tiempo 0 del sérum anti-edad

Resultados a tiempo 0	
Apariencia	Gel fluido anaranjado perfumado
Densidad	1.050 g/cc
pH	5.41
Viscosidad	
S2 10,20 rpm 30''	2536 cP 1802 cP
S3 10,20 rpm 30''	2690 cP 1860 cP
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.

Tabla 8. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada del sérum anti-edad

4°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Gel amarillo perfumado	Gel amarillo perfumado	Gel amarillo perfumado	Gel amarillo perfumado
Viscosidad (cP)	-			
Densidad (g/cc)				
pH				
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes abiertos.		Fondo homogéneo y bordes abiertos.	Fondo homogéneo y bordes abiertos.

40°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Gel fluido anaranjado perfumado	Gel fluido anaranjado oscuro perfumado	Gel fluido marrón y pérdida de perfume	Gel fluido marrón muy oscuro y pérdida total de perfume
Viscosidad S2 y S3 10,20 rpm 30'' (cP)	2472 1694 2600 1785		2284 1574 2380 1660	2008 1388 2090 1450
Densidad (g/cc)	1.049		1.051	1.049
pH	4.72		4.70	4.42
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes abiertos		Fondo homogéneo y bordes abiertos	Fondo homogéneo y bordes abiertos

Tabla 9. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo del sérum anti-edad

25°C				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Gel fluido anaranjado perfumado	Gel anaranjado y pérdida de perfume	Gel anaranjado/marrón y pérdida de perfume	Gel anaranjado/marrón y pérdida total de perfume
Viscosidad S2 y S3 10,20 rpm 30'' (cP)	2504 1746 2590 1795	2428 1628 2450 1695	2616 1569 2360 1645	2172 1512 2200 1560
Densidad (g/cc)	1.043	1.047	1.050	1.045
pH	5.16	4.93	4.58	4.16
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Microscopio	Fondo homogéneo y bordes abiertos.	Fondo homogéneo y bordes abiertos.	Fondo homogéneo y bordes abiertos.	Fondo homogéneo y bordes abiertos.
30°C				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Gel fluido anaranjado perfumado	Gel fluido anaranjado oscuro y pérdida de perfume	Gel fluido marrón pardo y pérdida de perfume	Gel fluido marrón pardo y pérdida total de perfume
Viscosidad S2 y S3 10,20 rpm 30'' (cP)	2532 1716 2530 1790	2316 1554 2390 1635	2068 1486 2240 1545	1976 1376 2040 1435
Densidad (g/cc)	1.051	1.049	1.050	1.049
pH	5.04	4.81	4.24	3.92
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes abiertos	Fondo homogéneo y bordes abiertos	Fondo homogéneo y bordes abiertos	Fondo homogéneo y bordes abiertos

3.1.3 Producto 3: crema protectora solar

Por último, el tercer producto a estudiar, se trata de un protector solar, el cual ha estado en estudio de estabilidad durante 6 meses.

Las especificaciones definidas en este producto, se adjuntan en la **Tabla 10**:

Tabla 10. Datos óptimos de la crema protectora solar

ESPECIFICACIONES

Inspección visual	Viscosidad	Densidad	pH	Compatibilidad con el envase	Análisis microscópico
Emulsión blanca marfil perfumada	1800-3200 cP	1.04-1.06 g/cc	7.3-7.85	Sin cambio de color, ausencia de hinchamiento	Fondo homogéneo y borde cerrado

Como en el resto de los casos, se comienza con un análisis previo de la muestra antes de comenzar el estudio de estabilidad. Con respecto a las características físicas se trata de una emulsión blanca marfil perfumada y el resto de los parámetros estudiados se encuentran dentro de las especificaciones, tanto el pH, como la densidad, viscosidad y el estudio de microscopía, en el que se observa un fondo homogéneo y bordes cerrados.

Después, se sigue con el análisis de las estabilidades a 4°C y 40°C en el primer mes, siendo su estudio a 4°C únicamente visual, mientras que a 40°C se realiza un estudio completo.

El producto a 4°C presenta un color blanco de tono marfil con un olor perfumado. También se comprueba que el producto al dosificarlo en la piel y extenderlo no rasque y en cuanto a la compatibilidad de dicho producto con el envase es correcta ya que no presenta ningún signo de alteración ya sea de color, de hinchamiento o de corrosión de material. Por último, se comprueba también su comportamiento al microscopio, presentando un resultado conforme ya que presenta un fondo homogéneo y bordes cerrados.

A 40°C el producto es ligeramente más amarillento y perfumado. El análisis microscópico es conforme ya que también presenta un fondo homogéneo con bordes cerrados, el resultado de la centrifuga es válido ya que se observa estabilidad en la emulsión y tanto la densidad como el pH y la viscosidad están dentro de los parámetros definidos, todo ello mostrado en las tablas posteriores (**Tablas 15 a 19**).

A continuación, se muestra en la **Figura 34**, el aspecto de ambas muestras cuando se cumple un mes de su estudio de estabilidad:

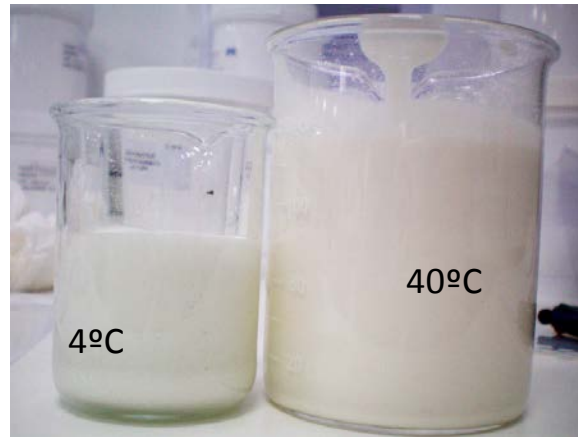


Figura 34. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de un mes

A los dos meses, se vuelven a mirar ambas muestras para verificar que el producto sigue estable en cuanto al color, olor y tacto. En este caso, todo sigue evolucionando de manera favorable.

A los tres meses, la estabilidad acelerada a 4°C sigue presentando un producto estable ya que no se aprecia diferencia de color ni olor, el tacto sigue siendo agradable, no se ve ningún tipo de separación y el envase sigue con las mismas características iniciales. Igual ocurre a 40°C, en que todas sus características progresan adecuadamente.

A los tres meses, comienza la estabilidad a largo plazo a 25°C y 30°C donde el producto se comporta de manera estable siendo sus propiedades sensoriales conformes al igual que sus propiedades físico-químicas.

A continuación, se adjunta la **Figura 35** con las cuatro muestras sometidas al estudio de estabilidad durante tres meses:

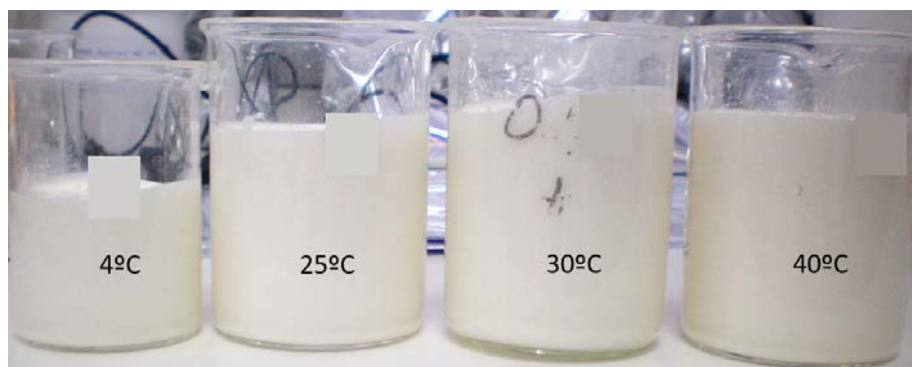


Figura 35. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de tres meses

En la finalización de la estabilidad acelerada, todo evoluciona de manera estable, apreciando a 40°C un ligero oscurecimiento de color y una leve pérdida de perfume, lo que indica que el producto a tres años en condiciones normales puede empezar a perder sus cualidades físicas.

Por otro lado, en la estabilidad a 25°C y 30°C el producto tiene una apariencia correcta, presentando un color blanco marfil, de olor perfumado y tacto agradable. En cuanto al análisis del microscopio, en ambos casos se puede asegurar la estabilidad del producto, ya que continúa con un fondo homogéneo y bordes cerrados, lo que indica una correcta emulsión y su nula posibilidad de rotura, como también se puede comprobar en el estudio de centrifuga donde no aparece separación entre fases a ninguna temperatura.

En la **Figura 36** se pueden observar las cuatro muestras con seis meses de estabilidad:



Figura 36. Crema protectora solar con un estudio de estabilidad de seis meses

A continuación, se muestran tres tablas resumen (**Tablas 11 a 13**) con todos los resultados obtenidos:

Tabla 11. Datos recogidos a tiempo 0 de la crema protectora solar

Resultados a tiempo 0	
Apariencia	Emulsión blanca marfil perfumada
Densidad	1.046 g/cc
pH	7.52
Viscosidad	2100 cP
S3 y S4, 20rpm 30''	2930 cP
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados. Ausencia de cristales.

Tabla 12. Datos recogidos del estudio de estabilidad acelerada de la crema protectora solar

4°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Emulsión blanca marfil perfumada	Emulsión blanca marfil perfumada	Emulsión blanca marfil perfumada	Emulsión blanca marfil perfumada
Viscosidad (cP)	-			
Densidad (g/cc)				
pH				
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados		Fondo homogéneo y bordes cerrados	Fondo homogéneo y bordes cerrados
40°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Inspección visual	Emulsión ligeramente amarillenta perfumada	Emulsión ligeramente amarillenta perfumada	Emulsión ligeramente amarillenta perfumada	Emulsión ligeramente más amarillenta y ligera pérdida de perfume
Viscosidad S3 y S4 20 rpm 30'' (cP) (cP)	1638 1710		1740 1810	2070 2060
Densidad (g/cc)	1.042		1.050	1.046
pH	7.37		7.53	7.53
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados		Fondo homogéneo y bordes cerrados	Fondo homogéneo y bordes cerrados

Tabla 13. Datos recogidos del estudio de estabilidad a largo plazo de la crema protectora solar

25°C				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Emulsión blanca marfil perfumada	Emulsión blanca marfil perfumada		
Viscosidad S3 y S4 20 rpm 30'' (cP)	2490 2510	2460 2410		
Densidad (g/cc)	1.051	1.045		
pH	7.55	7.55		
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme		
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados	Fondo homogéneo y bordes cerrados		
30°C				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Inspección visual	Emulsión blanca marfil perfumada	Emulsión blanca marfil perfumada		
Viscosidad S3 y S4 20 rpm 30'' (cP)	2480 2500	2180 2170		
Densidad (g/cc)	1.051	1.046		
pH	7.54	7.54		
Compatibilidad con el envase	Conforme	Conforme		
Microscopio	Fondo homogéneo y bordes cerrados	Fondo homogéneo y bordes cerrados		

3.2 Resultados de homologación de materias primas

Como se ha dicho anteriormente, este proceso se basa en una comparación organoléptica del producto ya en mercado con la nueva fabricación, que se denominará prototipo. A continuación, se describirá el procedimiento general de fabricación de este prototipo y se mostrarán imágenes de estas comparaciones con sus correspondientes diferencias observadas.

3.2.1 Preparación del prototipo

Para la preparación de un producto a fabricar con un intercambio de una materia prima, el procedimiento a seguir será el mismo que con la anterior muestra, salvo excepciones.

Las preparaciones, tanto de la crema protectora solar con color como de la crema hidratante con protección, se llevan a cabo a nivel de laboratorio, siguiendo la hoja de fabricación elaborada por la empresa (confidencial) sustituyendo un ingrediente. En el caso de la crema protectora solar con color se ha intercambiado una silicona por otra y en la crema hidratante con protección se ha sustituido uno de los principios activos.

Como los dos casos que se verán a continuación son protectores solares, se describirá a continuación cualitativamente el procedimiento general de fabricación de los mismos, siendo la cantidad de cada producto 500 gramos:

En primer lugar, se deben identificar la fase acuosa y la oleosa, empezando a fabricar esta última ya que ambas se tienen que someter a temperaturas altas para llevar a cabo la emulsión, y así no se evapora el agua que se encuentra como excipiente de la fase acuosa.

Dentro de la fase oleosa se encontrarán todos los filtros solares tanto líquidos como sólidos para conseguir una alta protección contra la radiación ultravioleta, la cual se calienta en torno a los 70-80°C con un baño térmico y se tiene en todo momento con agitación mediante el agitador mecánico “Heidolph” para que se llegue a una solubilización total.

En cuanto a la fase acuosa, se añaden al agua una serie de componentes hidrofílicos de la emulsión. Componentes tales como polímeros hidrosolubles que proporcionan viscosidad, siliconas, solubilizantes, estabilizantes, etc. Esta fase también se someterá a las mismas temperaturas que la fase oleosa antes de llevar a cabo la emulsión y con el mismo equipo de agitación.

A continuación, se lleva a cabo la emulsión en el homogeneizador “Silverson”, en este caso se realiza a una temperatura en torno a los 75°C con la ayuda del emulsionante que se añade a temperatura ambiente, cuya función es mantener la estabilidad de la emulsión y evitar que las dos fases se separen. Los aditivos restantes también se añaden a temperatura ambiente (perfumes, colorantes, etc).

Como último paso de fabricación, se deja la emulsión agitando suavemente con el agitador mecánico “Heidolph” para enfriar el producto hasta llegar a una temperatura de aproximadamente 25°C.

Finalmente, se deja reposar el prototipo tapado con parafilm durante 24 horas y se analizan sus propiedades organolépticas (vista, olor y tacto) para someterlo posteriormente al estudio de estabilidad en el mismo envase de su comercialización.

3.2.2 Producto 1: Crema protectora solar con color

Para esta homologación, el estudio de estabilidad se ha realizado únicamente el primer mes, siendo su estudio completo de dos años.

En la **Figura 37** que se encuentra a continuación, se pueden observar los dos productos a cada temperatura a la que se ha estudiado su estabilidad (4°C, 25°C, 30°C y 40°C). Como se puede apreciar, el color de la muestra del prototipo en todas las condiciones del estudio de estabilidad es más oscuro. En cuanto al olor, se nota que la muestra del mercado ha perdido ligeramente la intensidad del perfume, pero se considera conforme ya que el prototipo está recién fabricado y la muestra del mercado ya lleva un año fabricada, perdiéndose siempre una pequeña parte del perfume.

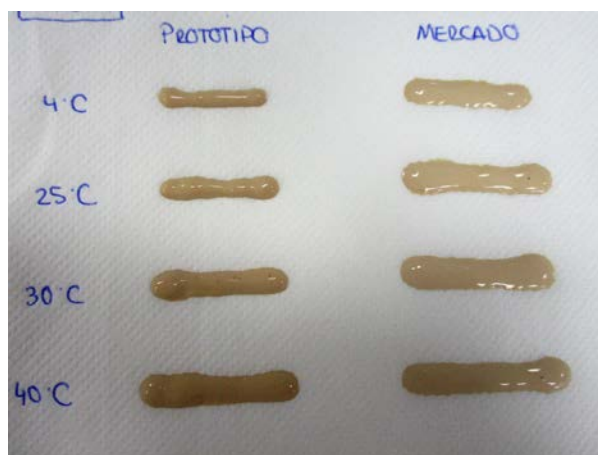


Figura 37. Comparativa del producto en mercado y prototipo

En todo lo referido al tacto como la extensibilidad, la absorción del producto, residuo en la piel (tacking), ausencia de cristales que rasquen, los dos productos siguen el mismo comportamiento, teniendo una buena extensibilidad, una rápida absorción, un tacking nulo y el producto al dosificarlo en la piel no rasca.

3.2.3 Producto 2: Crema hidratante con protector solar

En el caso de este producto cosmético, el tiempo que llevan almacenados en sus respectivas cámaras de estabilidad también es de un mes, quedando prácticamente todo el periodo de estudio de la estabilidad.

En la **Figura 38** se muestra la comparativa de ambas muestras, la columna de la izquierda es el prototipo y la de la derecha la muestra de mercado, para cada temperatura (excepto la muestra de 4°C de mercado por falta de existencias).



Figura 38. Comparativa del producto en mercado y prototipo

Haciendo la comparación de ambas muestras, se observa que el color es muy similar en los cuatro casos. En cuanto al olor, se observa una ligera pérdida de perfume en el producto de mercado como ocurre en el cosmético anterior y por último, todo lo relacionado con el tacto (extensibilidad, absorción, tacking, cristales), en los dos casos es similar siendo conforme en todos estos parámetros.

4. Conclusiones

En este apartado, se comentará en base a los resultados obtenidos de cada uno de los productos estudiados, su posibilidad de puesta en el mercado.

El primer producto estudiado, el gel anti-acné, ya ha completado su estudio de estabilidad acelerada que permite prever su actuación a largo plazo, pero se debe terminar el estudio a largo plazo antes de decidir acerca de su comercialización. De momento, a pesar de los cambios ligeros de color que sufre, sigue un comportamiento estable. No obstante, se indicará en su correspondiente envasado la instrucción de mantenerlo a temperaturas inferiores a 40°C donde el oscurecimiento es más evidente. A pesar de ello, sigue siendo pronto para evaluar su puesta en el mercado, ya que el producto podría oscurecerse a temperatura ambiente y en ese caso habría que tomar otras medidas como, por ejemplo, una reformulación.

En cuanto al segundo producto, el sérum anti-edad, se ha tenido que tomar una decisión sobre el futuro de dicho producto. En este caso, el oscurecimiento de las muestras de 25°C, 30°C y 40°C, es muy negativo además de la pérdida total del perfume en los tres casos y la disminución del pH. Con estos resultados, se ha decidido hacer una reformulación del producto cambiando varios componentes.

Dentro de la composición de este producto, se utilizó la vitamina C que actúa como antioxidante, pero como efecto desfavorable, produce un oscurecimiento del producto. En la siguiente reformulación se cambiará este compuesto por un extracto de la vitamina C que también tiene la misma propiedad antioxidante pero se prevé que producirá un cambio de color menor según varios estudios previos.

Por último, la crema protectora solar, lleva seis meses en el estudio de estabilidad. Esta crema tiene un comportamiento muy estable, sin cambios de color, sin pérdida de perfume y sin rascado en la piel a temperaturas inferiores a 40°C, donde también disminuye la viscosidad de forma notable. Por lo tanto, se puede prever que pueda salir al mercado una vez finalizados los dos años del estudio de estabilidad si sigue ese comportamiento (indicando su almacenamiento a temperaturas inferiores a 40°C) y supera todas las pruebas posteriores, tales como pruebas de envasado, etiquetado, fijar coste, etc.

Por otro lado, con respecto a las homologaciones, aún es muy pronto para poder asegurar que el comportamiento de las nuevas materias primas es favorable. De momento, todos los resultados han sido estables y similares a los productos de referencia, pero éstos han sido de tan solo un mes. Habrá que esperar al menos a los resultados del estudio de estabilidad acelerado para poder verificar la sustitución de estas materias primas.

Por otra parte, se recogen varias conclusiones del aprendizaje obtenido con la realización de este TFG:

- ✓ Se ha profundizado en conocimientos de un sector industrial, el de la industria cosmética, de gran importancia económica.
- ✓ Se han manipulado gran variedad de ingredientes relacionados con este sector como principios activos, excipientes, aditivos, analizando su función en la preparación del cosmético.
- ✓ Se han llevado a cabo preparaciones de cosméticos a nivel de laboratorio, en concreto de dos productos (crema protectora solar con color y crema hidratante con protección solar) a base de emulsiones que dan lugar a formas cosméticas semisólidas.
- ✓ Se ha llevado a cabo la sistemática de los estudios de estabilidad, tanto acelerada como a largo plazo.

5. Bibliografía

- [1] STANPA. Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética. Recuperado de <https://www.stanpa.com/> [Página web] [Consulta: 29/03/2019]
- [2] MINISTERIO DE ADMINISTRACIONES PÚBLICAS. (1997). Real Decreto 1599, sobre productos cosméticos. *Boletín Oficial Del Estado*, 31486–31513. Recuperado de <http://www.boe.es/boe/dias/1997/10/31/pdfs/A31486-31513.pdf> [sitio web] [Consulta: 02/06/2019]
- [3] Tejada Romero, C. del R. (2016). *Emulsionantes y Fabricación e Cosméticos*. Universidad de Sevilla. (Trabajo Fin de Grado). Recuperado de https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/49338/Trabajo_Fin_de_Grado_Claudia_del_Rosario_Tejada_Romero.pdf?sequence=1 [sitio web] [Consulta: 15/04/2019]
- [4] Martínez Fraga, J. (2015). Cosmetología. *Los cosméticos: características generales* (Vol. 2).
- [5] Ministerio de Economía y Hacienda. (2013). Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial Del Estado*, 1–60. Recuperado de www.boe.es/buscar/pdf/2011/BOE-A-2011-17887-consolidado.pdf [sitio web] [Consulta: 02/06/2019]
- [6] Fernandez Ferreras, J. (2018). *Formación y actualización de conocimientos en operaciones de cosmética y dermofarmacia* [Presentación PowerPoint]. Universidad de Cantabria.
- [7] Brea Hernando, I., Crespo Arcilla, M.L., & Rivas Recio, P. (2018). INTRODUCCIÓN A LA COSMÉTICA Y DERMOFARMACIA. *Curso de experto universitario en cosmética y dermofarmacia*. Recuperado de https://www2.uned.es/experto-cosmetica-dermofarmacia/Indice_Cosmetica.pdf [sitio web] [Consulta: 02/05/2019]
- [8] RAE. *Real Academia Española*. Recuperado de <http://www.rae.es/> [Página web] [Consulta: 21/06/2019]

- [9] Fernández Arteaga, A. (2006). *Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O / W*. Universidad de Granada. (Tesis doctoral). Recuperado de <https://hera.ugr.es/tesisugr/16432988.pdf> [sitio web] [Consulta: 25/05/2019]
- [10] Documentación propia de la empresa.
- [11] ICH "International Conference on Harmonisation". (2003). *Stability Testing Of New Drug Substances And Products Q1a(R2)*. Recuperado de https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf [Página web] [Consulta: 29/03/2019]
- [12] Martín, I., Salcedo, R., Font, R.. (2011). Tema 1. Flujo interno de fluidos incompresibles y compresibles. *Mecánica de fluidos*. Universidad de Alicante.
- [13] BYK-Gardner. (2017). *Introducción a la medición de la viscosidad*. Alemania. Recuperado de https://www.byk.com/fileadmin/byk/support/instruments/theory/physical-properties/es/Intro_Viscosidad.pdf [Página web] [Consulta: 11/04/2019]
- [14] Brookfield Engineering Laboratories. (2015). *Brookfield dial viscometer*. Recuperado de www.brookfieldengineering.com [Página web] [Consulta: 20/03/2019]
- [15] Fisher Scientific Bioblock. (2003). *Densito 30PX Mettler Toledo*. Recuperado de https://webshop.fishersci.com/webfiles/fr/Pjointes/Mdemploi/MET000_FR MODE D'EMPLOI DU DE30PX.pdf?_ga=2.161145144.428705589.1552921660-1470214811.1552921660 [sitio web] [Consulta: 20/03/2019]
- [16] Crison Instruments. (2012.). pH Basic 20. Recuperado de <http://www.crisoninstruments.com/> [Página web] [Consulta: 07/05/2019]
- [17] METRIX laboratorios. (2014). Todo sobre centrífugas. Recuperado de <http://www.metrixlab.mx/todo-sobre-centrifugas/> [Página web] [Consulta: 09/05/2019]

- [18] Oswaldo, H., & Ballesteros, B. (2010). *Información Técnica Sobre la Radiación Ultravioleta, El Índice UV y su Pronóstico*. Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales - IDEAM. Recuperado de <http://documentacion.ideam.gov.co/openbiblio/bvirtual/022454/NotatecnicaUVPaginaWEBfinal.pdf> [sitio web] [Consulta: 11/06/2019]
- [19] Ainciburu Sanz, A. (2005). *Agitadores mecánicos AuxiLAB*. Recuperado de www.auxilab.es [Página web] [Consulta: 12/05/2019]
- [20] Silversson. (2019). Mezcladores de laboratorio. Recuperado de <http://www.silversson.com/us/products/laboratory-mixers/> [Página web] [Consulta: 12/05/2019]

6. Anexos

6.1 Anexo I

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD N°: P-EST-XXX

FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO:

PRODUCTO:

LOTE:

TIPO DE ENVASE:

FECHA DE CADUCIDAD:

CONDICIONES Tª/HR: 4°C 25°C 30°C 40°C

N° DE MUESTRAS TOTALES:

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

- Todos los análisis serán realizados a temperatura ambiente.
- Asociado a cada condición de estabilidad se añadirá una muestra de producto en envase de vidrio para el seguimiento visual hasta fin del estudio.
- El test de apariencia incluye el análisis de la textura del producto.
- El ensayo de compatibilidad con el envase incluye apariencia del envase y apariencia del producto dosificado.
- Condiciones especiales del estudio:

RESULTADOS a tiempo 0	
Apariencia	
Densidad	
pH	
Viscosidad	
Microscopio	

6.2 Anexo II

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD N°: P-EST-XXX-YY

FECHA DE INCIO DEL ESTUDIO:

PRODUCTO:

LOTE:

TIPO DE ENVASE:

FECHA DE CADUCIDAD:

CONDICIONES T^a/HR: 4°C 25°C 30°C 40°C

N° DE MUESTRAS TOTALES:

INFORME DE ESTABILIDAD

Analizando los datos expuestos en las páginas anteriores, se indican los resultados fuera de especificación obtenidos para los siguientes parámetros:

Durante el estudio de estabilidad se produjeron las siguientes incidencias y/o desviaciones:

Durante el estudio de estabilidad se observaron las tendencias negativas en los siguientes parámetros:

Finalmente, se concluye que la calidad del producto al finalizar el estudio de estabilidad, mantenido en las diferentes condiciones ambientales, y analizado con la frecuencia indicada, es de:

CONFORME

NO CONFORME